UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1936-1937

N° 82

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE DES HORMONES DE LA GROSSESSE

LE SÉRUM DE JUMENT GRAVIDE CHEZ LES PRÉMATURÉS ET LES DÉBILES

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le mercredi 23 Décembre 1936

PAR

André-Félix-Clément GRAS

Elève du Service de Santé de la Marine

Né à Valréas (Vaucluse), le 6 avril 1911

Examinateurs de la Thèse

MM. ANDÉRODIAS, professeur ..... *Président.*

PÉRY, professeur ..... *Juges*

FAUGÈRE, agrégé ..... *Juges*

DE GRAILLY, agrégé ..... *Juges*

BORDEAUX

Imprimerie BIÈRE, 18-20-22, rue du Peugue

1936

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543912_0041

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1936-1937

N° 82

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE DES HORMONES DE LA GROSSESSE

LE SÉRUM DE JUMENT GRAVIDE CHEZ LES PRÉMATURÉS ET LES DÉBILES

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le mercredi 23 Décembre 1936

PAR

André-Félix-Clément GRAS

Elève du Service de Santé de la Marine

Né à Valréas (Vaucluse), le 6 avril 1911

Examinateurs de la Thèse

MM. ANDÉRODIAS, professeur ..... *Président.*

PÉRY, professeur .....

FAUGÈRE, agrégé ..... *Juges*

DE GRAILLY, agrégé .....

BORDEAUX

Imprimerie BIÈRE, 18-20-22, rue du Peugue

1936

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen..... M. MAURIAC
Assesseur..... M. LABAT
Doyen honoraire..... M. C. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. POUSSON, MOURE,
RIVIÈRE, BARTHE, DENIGES, BEILLE, CASSAET, CHAVANNAZ, PACHON

PROFESSEURS

	MM.		MM
Clinique médicale	MAURIAC. DUPÉRIÉ	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ROCHER
Clinique chirurgicale	BEGOUIN.	Clinique médicale des maladies des enfants	CRUCHET
Clinique chirurgicale et gynécologique	GUYOT.	Chimie biologique et médicale	DELAUNAY
Pathologie et therapeutique générales	CARLES.	Physique médicale et pharmaceutique	C. SIGALAS.
Clinique d'accouchements.	ANDÉRODIAS.	Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques	BONNIN
Anatomie pathologique et microscopie clinique	SABRAZÈS.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	PETGES.
Anatomie	VILLEMIN.	Clin. des mal. des voies urinaires	DUVERGEY
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Clinique des maladies nerveuses et mentales	ABADIE
Hygiène	LEURET.	Clinique d'Oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Médecine légale et déontologie	LANDE	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Electroradiologie et clin. d'électricité médicale	RECHOU	Hydrologie thérapeutique et climatologie	CREYX
Chimie	CHELLE.	Clinique dentaire	DUBECQ.
Botanique et matière médicale	GOLSE.		
Pharmacie	DUPOUY.		
Zoologie et parasitologie.	MANDOUL		
Médecine expérimentale	AUBERTIN.		
Clinique ophtalmologique.	TEULIÈRES		

LACOSTE (Histologie). PÉRY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales).
PAPIN (Chirurgie générale). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale)

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.		MM
Anatomie	N.	Chirurgie générale	MASSE. DARGET.
Anatomie	DUFOUR.	Obstétrique	RIVIÈRE.
Physiologie	FABRE.	Ophtalmologie	BEAUVIEUX
Médecine générale	PIECHAUD. DELMAS-MARSALET. DE GRAILLY FONTAN BROUSTET DERVILLÉE.	Oto-Rhino-Laryngologie	DESPONS
		Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
		Physique médicale	WANGERMEZ
		Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	VITTE.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Physiologie	FABRE	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.
Médecine opératoire	F. PAPIN	Physique médicale et pharmaceutique	WANGERMEZ
Accouchements	RIVIÈRE.	Médecine légale	DERVILLÉE
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.	Urologie	DARGET
Ophtalmologie	CABANNES (en congé)	Botanique	GIRARD.
Puériculture	FAUGÈRE.	Bactériologie	MOUREAU
Pharmacie chimique	VITTE	Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes ..... M. N.

Le Secrétaire de la Faculté: ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON PERE

Qui est pour moi l'exemple du devoir et du travail.

A MA MERE

Qu'elle trouve ici le témoignage de ma profonde affection.

A MON FRERE, A MA BELLE-SŒUR

A MA SŒUR RENEE

A TOUS MES PARENTS

A MES AMIS

A MES CAMARADES DE L'ECOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTE DE LA MARINE
ET DES TROUPES COLONIALES

A MES PROFESSEURS DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE

A MES MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

Au Docteur MAHON

ACCOUCHEUR DES HÔPITAUX

Qui nous a inspiré le sujet de notre thèse. Ce petit travail ne sera qu'un faible témoignage de notre reconnaissance.

Au Docteur BEC D'AVIGNON

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Près de qui nous avons toujours trouvé un accueil bienveillant et qui nous a prodigué ses conseils. Qu'il reçoive ici tous nos remerciements.

A MES JUGES

A Monsieur le Médecin Général CAZAMIAN

directeur de l'école principale du service de santé
de la marine et des troupes coloniales
officier de la légion d'honneur
officier de l'instruction publique

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. ANDERODIAS

PROFESSEUR DE CLINIQUE D'ACCOUCHEMENTS
ACCOUCHEUR DES HÔPITAUX
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre respectueuse gratitude.

INTRODUCTION

La sérothérapie a pris une place prépondérante dans l'arsenal thérapeutique moderne. On utilise soit des sérums normaux, soit des sérums qui ont acquis des propriétés nouvelles provoquées par une action extérieure voulue ou non (sérums antimicrobiens, antivenimeux, sérums de convalescents).

Mais un grand nombre de travaux ont montré que le sérum pouvait subir des modifications en dehors de toute cause pathologique ou artificielle. Ces variations physiologiques, en général peu appréciables, revêtent cependant à certaines périodes de la vie de l'individu une ampleur considérable, en particulier au cours de la gestation.

En effet, au cours de la gravidité, le sérum acquiert des propriétés nouvelles et complexes qui se traduisent par une série de réactions biologiques et sérologiques différentes de celles que donne le sérum normal.

Déjà en 1907, Bar, puis en 1911 deux de nos maîtres bordelais, Fieux et Mauriac, signalent que le sang des femmes enceintes contient à certain moment de la grossesse une substance spéciale qui mise en présence de villosités jeunes dévie le complément (séro-diagnostic de la grossesse de Fieux et Mauriac).

Se basant sur la présence de ces anticorps, Fieux et Dantin envisagent le traitement des vomissements graves de la grossesse par du sérum de femme enceinte normale.

Zangemaister, Benoist et Rouxlacroix, Ascoli, signalent d'autre part que le sérum de femelle pleine possède un pou-

voir de défense considérablement accru contre les infections en général, et Douglas Miller, J. Whitacker ont pu démontrer qu'il existe, durant la grossesse, un accroissement régulier du pouvoir bactéricide du sang qui atteint son maximum aux environs du terme pour retomber brusquement à la normale au bout d'une dizaine de jours.

D'autre part, une quantité très importante de travaux récents ont insisté sur les caractères particuliers de l'activité endocrinienne au cours de la gravidité. L'observation courante montre que la gestation, loin d'être une cause de déchéance pour l'organisme, réalise souvent le plein épanouissement du sujet, et on a pu parler de « rajeunissement féminin » par la grossesse. « La gestation réalise chez certaines femmes un état d'équilibre physiologique qui n'existait pas jusque-là. » (Jeanneney.) Ce plein épanouissement du sujet, ce nouvel état d'équilibre physiologique seraient dus à des transformations humorales traduisant une hyperactivité endocrinienne considérable.

Nous allons essayer au cours de ce travail, nous basant sur les modifications histologiques des glandes à sécrétion interne et sur l'accroissement de la teneur du sérum en hormones diverses, de montrer qu'au cours de la gestation il se produit, en effet, une véritable excitation du fonctionnement endocrinien.

PLAN

I. Dans la première partie de notre thèse, nous étudierons les modifications tant au point de vue structural que sécrétoire des glandes endocrines chez la femme au cours de la gestation. Aussi passerons-nous successivement en revue l'ovaire, l'hypophyse, l'épiphyse, la thyroïde, les parathyroïdes, les surrénales, le pancréas. De plus, l'état de grossesse étant anatomiquement et physiologiquement caractérisé par un élément qui lui appartient en propre : le placenta, nous verrons quel rôle peut jouer cet organe dans l'augmentation du taux hormonal.

II. Toutes les modifications que nous avons étudiées dans le sérum de femme enceinte, nous les retrouvons dans le sérum de jument gravide. Nous étudierons rapidement les principales hormones, en insistant surtout sur les hormones gonadotropes qui présentent quelques différences biologiques avec celles de la femme. Nous verrons dans quel sens on peut interpréter ces différences. Ce sera là la deuxième partie de notre ouvrage.

III. Le dernier chapitre sera l'application pratique de notre travail : le prématuré étant expulsé trop tôt de l'organisme maternel, est privé de ce fait de toutes les hormones qui lui étaient utiles pour achever son développement et sa croissance. Nous lui avons donné du sérum de jument gravide, pratiquant ainsi chez lui une thérapeutique de substitution. Nous montrerons quels sont les résultats que nous avons obtenus avec ce traitement.

CHAPITRE PREMIER

L'OVAIRE

L'ovaire adulte est composé de deux parties : une partie centrale formée de tissu conjonctif et renfermant des vaisseaux et des fibres lisses ; une partie corticale recouverte par un épithélium et contenant deux formations importantes : des follicules de de Graaf à diverses étapes de leur évolution et des corps jaunes de diverses variétés.

a) **Le follicule de de Graaf.**

Nous allons rappeler brièvement la structure d'un follicule mûr. C'est une grosse vésicule de 8 à 10 mm. de diamètre présentant de dehors en dedans deux enveloppes conjonctives, la thèque externe et la thèque interne, sur la thèque interne repose une membrane collagène, la vitrée, et une couche de cellules granuleuses renflées en un point formant le cumulus proliger. C'est dans ce cumulus qu'on trouve l'ovule. La couche granuleuse limite une vaste cavité : la cavité folliculaire renfermant le *liquor folliculi*.

b) **Le corps jaune.**

Après la déhiscence de l'ovule, l'ovisac rompu s'oblitère, revient sur lui-même et s'épaissit. Les cellules granuleuses prolifèrent par mitose ; elles sont entourées par la vitrée et par la thèque interne qui dessine alors une coque discontinue formée de capillaires sanguins et de cellules fixes. Quand la

vitrée disparaît la thèque ne demeure pas adossée à la membrane épithéliale issue de la granulosa : elle la pénètre et la fragmente par une série de bourgeons vasculaires à direction radiaire. Les cellules granuleuses acquièrent très vite des caractères glandulaires : elles élaborent des granulations lipidiques labiles et des enclaves pigmentaires qui confèrent sa couleur au corps jaune; par leur disposition en cordons et en îlots, les cellules granuleuses désormais lutéiniques font prendre à l'organe les caractères histologiques d'une glande endocrine. En l'absence de fécondation, le corps jaune a une durée assez courte (corps jaune périodique). Dans le cas de fécondation, le corps jaune (corps jaune gestatif) a une durée plus longue : il ne commence, en effet, à dégénérer que vers le cinquième mois chez la femme.

On a isolé de l'ovaire deux hormones principales : la folliculine, qui est fabriquée au cours de la phase folliculaire, et la progestine qui est élaborée au cours de la phase lutéinique.

Ces deux hormones sont actuellement bien connues au point de vue pharmaco-dynamique et chimique : nous insisterons surtout sur l'augmentation de leur taux dans l'organisme de femelles gestantes.

1° *Folliculine.*

La folliculine est un principe de nature hormonale capable de faire apparaître les phénomènes de la phase folliculaire et de l'œstrus chez la femelle impubère et chez la femelle adulte ovariectomisée. Elle constitue l'hormone sexuelle féminine spécifique. Elle a été particulièrement étudiée par R. T. Franck, E. Allen et Doisy, Courrier. A l'état normal, la folliculine est sécrétée par le follicule de de Graaf seul; c'est une hormone spécifiquement ovarienne. Pendant la gestation, chez la femme et la femelle de certains mammifères, elle est sécrétée également par le placenta.

L'ovaire ne contient que de faibles quantités d'hormone

(200 U. S.) par kilogramme d'organe seulement) : d'où la difficulté des premiers auteurs pour expérimenter l'hormone à l'état de pureté. Ascheim et Zondeck (1927) démontrèrent la présence dans les urines de femme enceinte de quantités considérables de folliculines (8 à 10.000 U. S. par litre dans les derniers mois de la grossesse). Doisy, en 1929, réussit à obtenir la folliculine cristallisée. En 1931, Zondeck ayant fait connaître que les urines de jument gravide contenaient des quantités énormes de folliculine (de 100.000 à 400.000 U. S. par litre), Girard découvre une technique d'extraction cétonique qui permet d'obtenir industriellement la folliculine équine *identique à la folliculine humaine.*

Il fut dès lors possible de fixer un étalon international (Londres, juillet, 1932). L'unité internationale est l'activité spécifique œstrogène de 0,1γ (0 mg. 0001) de la préparation étalon.

« L'unité-rat est la plus petite quantité de folliculine, qui, injectée en une ou plusieurs fois à une rate adulte pesant environ 140 grammes et castrée depuis un mois, provoque en quarante-huit heures les manifestations de la phase folliculaire décelée par l'examen du frottis vaginal » (Méthode de Stockard et Papanicolaou).

L'unité-souris se mesure de la même façon en opérant sur les souris castrées de 20 grammes environ. Une U.-R. = 5 à 10 U. S.

Les propriétés physico-chimiques de la folliculine sont actuellement trop connues pour que nous y insistions : disons seulement qu'elle appartient à la même famille que le cholestérol et les acides biliaires, l'ergostérol, et la vitamine D.

Au cours de la grossesse, le taux de la folliculine augmente dans des proportions considérables, mais cette augmentation est progressive (voir fig. 1). Au début de la gestation, on note une concentration à peu près double du taux normal à la fin d'un cycle menstruel : c'est-à-dire 300 à 400 U.-S. par litre de sang : d'ailleurs une folliculinémie intense serait incompa-

tible avec l'évolution favorable d'une grossesse, étant donné qu'il existe un antagonisme entre cette hormone et la lutéine, hormone de nidation. Mais à partir du cinquième mois, l'œuf étant bien implanté, le taux de la folliculine augmente dans

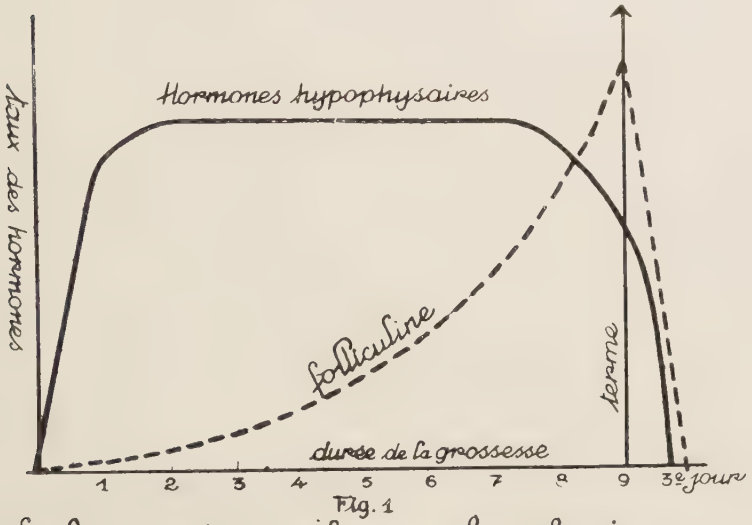


Fig. 1

Evolution du taux des hormones hypophysaires et folliculaire pendant la grossesse chez la femme (d'après Brouha-Collin)

de très grosses proportions, l'action sécrétoire de l'ovaire étant renforcée par le placenta, et, vers la fin de la gestation, le sang contient de 50.000 à 100.000 U.-S. d'hormone par litre de sang. Après l'accouchement le taux baisse très rapidement pour revenir à la normale dans les 4 à 5 jours qui suivent le post-partum.

2° *Progestine.*

La progestine ou lutéine est l'hormone sexuelle secondaire qui est sécrétée par le corps jaune et qui est responsable de l'apparition des structures prégravidiques du tractus génital : c'est l'hormone de nidation.

L'hormone lutéale est bien connue depuis les travaux de Corner et Allen (1929). Elle a été obtenue à l'état cristallisé par Butenandt (1934). Fels, Slotta et Rusching (Allemagne); Allen et Hisaw (U. S. A.); Hartmann et Wettskin (Suisse); H. Penau (France) confirmèrent ce résultat.

Le dosage biologique de la progestine se fait en unités-lapin (U.-L.). « L'unité-lapin est la plus petite quantité de progrestine qui, administrée en cinq fois (1 /5 par jour pendant 5 jours), provoque au sixième jour chez une lapine adulte de 3 à 4 kilos castrée après le rut provoqué par la folliculine, une prolifération endométrale identique à celle du huitième jour de la grossesse. »

Les corps jaunes ne contiennent qu'une très faible quantité de progestine : 35 U.-L. par kilogramme de corps jaune. Au cours de la gestation le taux de la progestine augmente, « mais il n'existe pas de méthodes de dosage suffisamment sensible de cette hormone pour apprécier avec exactitude le degré de cette hyperlutéinémie » (Rivoire).

L'HYPOPHYSE

Avant d'aborder les modifications structurales et fonctionnelles de l'hypophyse de gestation, nous allons faire un court rappel histologique et nous exposerons brièvement quels sont les différents produits de sécrétion qui, d'après les physiologistes modernes, seraient fournis par la glande pituitaire à l'état normal.

Hypophyse normale.

On peut schématiquement diviser l'hypophyse en quatre lobes : une pars interior ou lobe chromophile renfermant des cellules chromophiles; une pars tuberalis qui prolonge la précédente en avant et qui entre en connexion avec l'infun-

dibulum : c'est le lobe infundibulo-tubéral de Tilney; une pars intermedia séparée du lobe chromophile par la fente hypophysaire et accolée à la physe nerveuse : c'est le lobe intermédiaire; et enfin une pars nervosa, constituée par des filets nerveux amyeliniques du tractus diencéphalo-hypophysaire.

Dans le lobe chromophile on distingue des cellules granuleuses éosinophiles et cyanophiles et des cellules non granuleuses, appelées cellules principales. Dans le lobe infundibulo-tubéral on trouve des cellules non granuleuses qu'on peut rapprocher morphologiquement des cellules principales. Le lobe intermédiaire offre une morphologie identique au lobe précédent.

Dans la fabrication des extraits commerciaux, on distingue deux lobes seulement, la fente hypophysaire servant de ligne de démarcation entre un lobe antérieur qui comprend en réalité le lobe chromophile et le lobe infundibulo-tubéral, et un lobe postérieur formé par la juxtaposition du lobe intermédiaire et du lobe nerveux. Les dénominations de préhypophyse et de post-hypophyse sont donc d'ordre pratique et industriel.

a) **Préhypophyse.**

Dans la préhypophyse on a isolé depuis quelques années plusieurs extraits ou hormones, agissant soit sur les autres endocrines, soit sur le développement et la croissance. Nous allons rapidement les citer.

1° *Hormone thyréotrope.*

Les travaux d'Aron, J. Watrin (1930), Schokaert (1931), Jeanssen et Loeser (1931), Œhme et Pal (1931), Okkels (1932), Schittenhelm et Eisler (1932), Houssay et ses élèves (1932) ont montré que le fonctionnement thyroïdien serait stimulé par un principe contenu dans la préhypophyse. Cette démons-

tration est renforcée par les observations récentes d'un certain nombre de physiologistes. En effet, d'après Lœser, Schokaert, Foster et Crab, l'iode thyroïdien diminue après injection d'extrait préhypophysaire. Et récemment, Loeb, Closs et Mackay, Eisler ont constaté après une injection de thyréostimuline une élévation passagère de l'iode sanguin. « La diminution de l'iode thyroïdien et l'élévation momentanée de l'iode sanguin, semblent bien l'un et l'autre témoigner d'une élimination du contenu des vésicules thyroïdiennes dans le milieu intérieur » (Grab). Le fonctionnement thyroïdien serait donc stimulé par un principe contenu dans la préhypophyse.

2° *Hormone parathyréotrope.*

Houssay, Biasotti, Gonzalez, constatèrent après une préhypophysectomie, une atrophie marquée des parathyroïdes, et Anselmino, Hoffmann et Hérold (1934) pratiquant à des rats des injections d'extraits préhypophysaires, notèrent que les parathyroïdes des animaux traités de cette façon, étaient congestionnées, hypertrophiées et hyperplasiées; de plus, le taux du calcium sanguin était augmenté, fait qui ne s'observe pas si les parathyroïdes ont été enlevées avant l'injection des extraits préhypophysaires. La glande pituitaire agirait donc sur la calcémie par l'intermédiaire des parathyroïdes.

3° *Hormone surrénotrope.*

Benedict, Putnam et Teel (1929), Houssay et ses élèves (1933) injectant à des animaux d'expérience des extraits préhypophysaires virent se produire une hypertrophie très nette de la cortico-surrénale atteignant surtout la zone fasciculée et réticulée (Emery et Atwell). Inversement, l'hypophysectomie s'accompagne d'une atrophie marquée de la cortico-surrénale (Smith, Houssay, Biasotti et Mazzoca)

surtout au niveau de la zone fasciculée et réticulée. Cette atrophie est empêchée par l'injection d'extrait préhypophysaire.

Il semble donc, qu'il existe une hormone spéciale de l'hypophyse qui conditionne le fonctionnement de la corticosurrénale. Le principe responsable de l'action de la glande pituitaire sur la surrénale serait l'hormone surrénotrope, isolée récemment par Collip et Thompson.

4° *Hormones gonadotropes.*

Le rôle de l'hypophyse dans le cycle ovarien est indiscutable, la clinique et la physiologie ayant révélé la fréquence des troubles génitaux au cours des lésions hypophysaires spontanées ou expérimentales. Mais cette influence s'exerce-t-elle par l'intermédiaire d'une ou plusieurs substances? Y a-t-il une ou plusieurs hormones gonadotropes préhypophysaires?

En 1921, Evans et Long avaient observé un effet A de maturation folliculaire avec des extraits acides d'hypophyse antérieure et un effet B de lutéinisation avec des extraits alcalins. En 1927, Ascheim et Zondeck, en Allemagne, Smith, Evans, Allen, Engle en Amérique, implantant des fragments de lobe antérieur d'hypophyse dans les muscles de la souris, réussirent à déterminer un syndrome d'hyperfonctionnement ovarien : caractérisé par la maturation de très nombreux follicules, la mise en liberté d'ovules en nombre considérable et la transformation des follicules en corps jaunes. Ils obtenaient de même un effet A ou un effet B en injectant des extraits soit acides, soit alcalins de lobe antérieur. On était donc en droit d'envisager l'existence de deux substances différentes, conditionnant la sécrétion des deux hormones ovariennes : folliculine et lutéine.

Nombre d'auteurs cependant mirent en doute la dualité du principe préhypophysaire : L. Brouha et H. Simonnet

(1929), Hill et Parkes (1931), Mazen et Goldstein (1932), M. Aron (1932-33), Collip (1933), Haurowitz, Reis et Balint (1933), Schultze-Rhonof (1933) pensent qu'il n'existe qu'une seule hormone gonadotrope préhypophysaire déterminant un effet A ou un effet B suivant la préparation et la concentration du produit, les doses employées et les modalités d'injection. Et Aron donne à cette hormone gonadotrope unique le nom de gonado-stimuline. Mais Ascheim et Zondeck (1930), Dingemanse et de Jongh (1930), Crew et Wiesner (1931 en Angleterre) confirment l'existence des deux principes :

— Gonado-stimuline A, qui a une action sur la maturation du follicule, effet A.

— Gonado-stimuline B, qui permet la transformation en corps jaune de la cicatrice folliculaire, effet B

Hisaw et Fevold (1933) ont isolé biologiquement les deux hormones gonadotropes : avec le principe A, ils ont obtenu une augmentation de volume des ovaires de la rate de 400 à 1.400 % sans trace de lutéinisation; avec le principe B, ils ont provoqué l'apparition de nombreux corps jaunes sur des ovaires pesant 150 % de plus que les témoins. Avec le principe A seul, on n'obtient pas la déhiscence du follicule, et avec le principe B, on n'obtient que des corps jaunes atrétiques avec ovocytes inclus. Wallen Lawrence (1934) a obtenu des résultats identiques. La réaction ovarienne normale nécessite donc l'action successive des deux hormones gonadotropes : gonado-stimuline A et gonado-stimuline B.

Le dosage biologique des hormones gonadotropes préhypophysaires s'effectue en utilisant divers animaux réactifs : Ascheim et Zondeck emploient la souris femelle impubère; Hinglais et Brouha, la souris mâle impubère; Hinglais la lapine adulte.

« L'unité-souris est la plus petite dose d'une préparation capable, quand on l'injecte en 6 fractions à la souris femelle impubère de 6-8 grammes, de déterminer cent heures après

le début du traitement le développement et la maturation des follicules avec leurs conséquences : développement de l'utérus et signes cytologiques vaginaux de l'œstrus. »

5° *Hormone de croissance.*

Le rôle du lobe antérieur dans le développement et la croissance a été signalé depuis longtemps. Expérimentalement, si on pratique une ablation du lobe antérieur chez de jeunes animaux, on constate un arrêt complet de la croissance : celle-ci reprend si l'on greffe un fragment de glande. Si l'on fait des injections d'extraits préhypophysaires à de jeunes animaux, dont les cartilages de conjugaison ne sont pas soudés, il se produit une accélération de la croissance : ce fait a été vérifié pour le jeune rat par Gœtsch, Sisson et Broyles, Evans et Long, G. Smith, Carleton, J. Marinus. Dott, récemment, après expérimentation chez le jeune chien et le jeune chat rapporta des faits analogues. Engelbach et Schaeffer, traitant 7 infantiles, véritables nains, par des extraits de lobe antérieur (antuitrine G) ont constaté dans 4 cas au bout d'un an de thérapeutique des augmentations de taille de 10 à 20 cm.

Collip, Selye et Thompson ont réussi à préparer un extrait contenant l'hormone de croissance à une très forte concentration et très purifiée : cet extrait ne contient aucune trace de gonado-stimuline ni de thyréo-stimuline (capable elle aussi d'accélérer la croissance)

b) **Post-hypophyse.**

Nous citerons seulement deux extraits :

1° *La rétropituitrine.* Son action sur le cœur, les artères, la musculature utérine, etc... est trop connue et ne rentre pas d'ailleurs dans le cadre de notre ouvrage.

2° *L'hormone mélanophore.* La post-hypophyse contient encore d'après Hogben, et Winton un stimulant spécifique, qui, injecté à des grenouilles, produit une expansion généra-

lisée des mélanophores du derme et un noircissement de la peau visible à l'œil nu.

Hypophyse de gestation.

Une grande quantité de travaux ont été consacrés à l'anatomie et à l'histologie de la glande pituitaire pendant la gestation. De nombreux auteurs ont insisté sur l'augmentation de volume et de poids de l'hypophyse dans l'état de gravidité. Suivant Comte (1898) le poids moyen de la glande passe de 0 gr. 480 à 0 gr. 911 à la fin de la grossesse. Suivant Erdheim et Stumme (1909) le poids moyen de l'hypophyse est de 0 gr. 665 chez la nullipare, et il atteint 0 gr. 847 chez la primipare. Cette augmentation pondérale est due en grande partie à une hyperplasie cellulaire, fait d'autant plus facile à prouver qu'on peut saisir de nombreuses figures de division dans l'hypophyse de femelles gestantes. Enfin, il paraît certain que la configuration structurale de la glande subit un remaniement accentué dès le début de la gestation. Desclin et Brouha (1931), Desclin et Weis (1934) étudiant des hypophyses de cobaye gravide ont insisté sur « la transformation des cordons cellulaires réticulés pleins, de l'hypophyse en dehors de la gestation, en alvéoles arrondies, ou polyédriques creusées ou non d'une cavité ». De plus, les capillaires accentuent leur caractère sinusoïde et leur volume ne cesse d'augmenter à partir du 20e jour pour atteindre son maximum dans la semaine qui précède le terme.

Quant à la cytologie, on note une éosinophilie généralisée du lobe antérieur. « C'est ainsi que, au faible grossissement, on voit le lobe antérieur franchement acidophile principalement au centre de la glande et dans la région du hile; ce n'est qu'à un fort grossissement que l'on peut repérer au milieu des cellules rouges les éléments chromophobes. Cette éosinophilie constitue donc un aspect caractéristique du lobe antérieur de l'hypophyse au début de la gestation chez le

cobaye. Elle persiste avec la même intensité pendant une cinquantaine de jours. Dans la dernière semaine de la gestation, le nombre des cellules éosinophiles franches diminue au profit des cellules cyanophiles et de cellules de taille identique, dont la coloration est intermédiaire entre l'éosinophilie et la cyanophilie. Ces nouvelles cellules sont en effet avec la méthode de Mallory plus pâles que les cellules chromophiles ordinaires. Elles apparaissent soit finement granuleuses, soit homogènes, et de teinte rosée ou faiblement violacée. » (Weis).

Devant cette réaction acidophile marquée, certains auteurs se sont demandé quelle était la provenance de ces cellules éosinophiles : viennent-elles d'autres cellules éosinophiles, ou ne représentent-elles qu'un stade fonctionnel d'un seul et même élément? Erdheim et Stumme (1909) qui ont étudié les hypophyses humaines de gestation, notent une augmentation de nombre et de volume des cellules principales qui atteindraient d'après ces auteurs jusqu'à 80 % du nombre total des autres cellules hypophysaires. Ces cellules principales deviendraient des « schwangerschaftzellen » ou cellules de grossesse caractérisées « par un noyau volumineux et clair, un cytoplasme abondant finement granuleux et assez éosinophile ».

Mais on sait de façon certaine que les premières cellules granuleuses chromophiles qui apparaissent au cours du développement de l'individu sont les cellules éosinophiles qui ont pris naissance par transformation des cellules principales : on a donc de fortes raisons de croire que les cellules de gestation des auteurs allemands sont des cellules éosinophiles jeunes.

Pareillement, on peut penser que le virage éosinophile de l'hypophyse de cobaye gravide est dû à la transformation éosinophile des cellules principales, augmentées en nombre au cours de la phase hyperplasique, plutôt qu'à la multiplication des cellules éosinophiles préexistantes. « Il est donc très vraisemblable que l'hyperplasie du début de la gesta-

tion donne naissance à des cellules principales qui se transforment rapidement en cellules éosinophiles jeunes. » (Brouha, Collin).

Comment pouvons-nous interpréter ces modifications cytologiques qui se produisent dans l'hypophyse de gestation ? Les stades d'éosinophilie et de cyanophilie représentent-ils un état de surfonctionnement ou de ralentissement sécrétoire ? Il semble, d'après L. Desclin et L. Brouha, que le virage éosinophile représente un stade d'hyperactivité et que le virage cyanophile de la fin de la gestation (à partir du 7e mois), marque un ralentissement fonctionnel de l'hypophyse (Allen et Wiles) (1932).

Plusieurs faits viennent à l'appui de cette hypothèse :

1° Nous avons vu, dans l'étude de la glande à l'état normal, que l'hypophyse « cerveau endocrinien » (Harvey Cushing) tient sous sa dépendance le fonctionnement de la thyroïde, des parathyroïdes, des glandes surrénales. Or, toutes ces glandes comme nous le montrerons ultérieurement sont en état d'hyperfonctionnement dans l'organisme de la femelle gestante : c'est là un argument en faveur d'une activité plus importante de la « glande maîtresse » (Cushing).

2° L'hormone mélanophore de la post-hypophyse augmente dans des quantités si importantes dans le sang qu'elle passe dans les urines où récemment Konsuloff l'a décelée.

Nous citons cette étude comme un argument nouveau en faveur de l'hyperfonctionnement pituitaire.

3° J. Schokaert et Siebke (1933) ont observé que le lobe antérieur chez la femme contient jusqu'à 4.000 U.-S. de principe A et 1.500 U.-S. de principe B pendant la grossesse, alors qu'en dehors de la gestation il ne contient que 3.000 U.-S. de A et 1.000 U.-S. de B.

4° Le taux de l'hormone gonadotrope dans le sang de la femme enceinte est augmenté dans de très fortes proportions (avec des variations individuelles allant de 5.000 à 30.000 U.-S. par litre de sang). Cette augmentation est très rapide ; la con-

centration de l'hormone reste à peu près constante jusqu'au septième mois puis diminue progressivement pour retomber à la normale vers le troisième jour après l'accouchement (fig. 1). C'est là un fait brutal.

Mais l'identité biologique de cette hormone gonadotrope avec l'hormone hypophysaire a été mise en doute et même niée par certains physiologistes américains (Aron et Klein, Orban et Watrin, Engle Evans, Simpson et Austin, Fels, Hamburger). Ceux-ci de plus ont affirmé que cette hormone était fournie par le placenta et non par l'hypophyse.

Rappelons brièvement les différentes étapes parcourues.

En 1927, Ascheim et Zondeck découvrirent dans le sang et l'urine des femmes enceintes une hormone gravidique qu'ils appelèrent prolan (ils fondèrent sur cette découverte leur fameuse réaction biologique de la grossesse). Ils ne notèrent aucune différence entre cette hormone et la gonado-stimuline : et ils en attribuèrent la sécrétion à l'hypophyse. Mais quelques années plus tard, Collip, Philipp, Aron établirent que le prolan n'était pas sécrété par l'hypophyse mais par le placenta. Brindeau et Hinglais ont démontré l'existence des deux prolans : prolan A qui a une action maturatrice sur les follicules et prolan B qui a une activité lutéinisante. Dans le sang de la femme enceinte on trouve presque exclusivement du prolan B.

L'action physiologique des prolans étudiée par Evans, Stockaert, Noguchi, Hamburger, Collip, les différencient des extraits hypophysaires.

L'injection de prolan à des rates privées d'hypophyse détermine seulement une lutéinisation incomplète à l'encontre des extraits hypophysaires qui déterminent la maturation du follicule et la formation de corps jaune.

Les prolans constituent-ils une sécrétion spécifique du placenta conditionnée par une hormone hypophysaire spéciale ? Evans admis cette hypothèse : il montra, en effet, que l'injection simultanée de prolan et d'extrait hypophysaire chez

la rate déterminait une augmentation du volume des ovaires beaucoup plus considérable que si l'on employait isolément chacune de ces substances; il admettait l'intervention d'un élément nouveau pour expliquer le renforcement de cette action : c'est le *facteur synergistique* ou *complementary substance* ou troisième hormone ou gonado-stimuline C de Rivoire qui approuva alors cette hypothèse.

Hamburger établit les différences biologiques entre les hormones préhypophysaires véritables et ce qu'il appelle les hormones « choriales » (c'est-à-dire celles que l'on trouve dans le sang, l'urine et le placenta des femmes enceintes »). Il ne prend pas position au sujet de l'hypothèse d'une troisième hormone et se borne à citer les travaux d'Evans.

Férold et Hisaw pensent différemment. Injectant à des animaux différents des proportions variées de gonado-stimuline A et de prolan, ils ont obtenu des résultats tout à fait variables dans la réponse ovarienne suivant la proportion de gonado-stimuline A dans le mélange. Le prolan serait donc un mélange d'hormones gonadotropes avec prédominances de gonado-stimuline B : il n'y aurait pas de différences biologiques entre prolans et gonado-stimulines, il s'agirait d'hormones très voisines l'une de l'autre. Les différences d'activité physiologique variant suivant la proportion d'effets A et B, on peut établir l'équation physiologique suivante :

Gonado-stimuline B en grande quantité + gonado-stimuline A en petite quantité = *Prolan.*

D'autre part, le fait que toutes les hormones A et B se trouvent dans les tissus et les humeurs les plus différents (sang, placenta, urines) et même dans les surrénales (Cassida et Hellbaum) nous confirment l'opinion ci-dessus : à savoir que les hormones préhypophysaires et les prolans sont des substances probablement identiques.

« Il n'y a pas de différence physiologique fondamentale entre prolan et gonado-stimuline. En fait, il s'agit d'hormones extrêmement voisines, sinon identiques et les différences de

leur activité gonadotrope proviennent seulement de la proportion différente de principe A et B qu'ils contiennent : le prolan étant surtout une hormone B et les extraits hypophysaires contenant surtout de l'hormone A » (Rivoire).

Les progrès de la chimie des hormones, celle particulièrement féconde des dérivés du cholestérol permettront certainement dans un avenir prochain de les isoler à l'état cristallisé et de rattacher leurs légères différences d'action biologique aux positions différentes dans une même formule de radicaux chimiques à actions bien connues.

En se basant sur les travaux de Févold et Hisaw, on peut donc penser avec Mahnert, Reiss, Pick et Winter, Fluhmann, que l'hormone gonadotrope trouvée dans le placenta et l'urine gravidique provient de la préhypophyse, mais qu'elle subirait certaines modifications lors de son passage dans l'organisme et au moment de son élimination.

En terminant, nous ferons malgré tout une réserve ; il n'est pas impossible que le placenta intervienne dans la sécrétion de l'hormone gonadotrope à la fin de la gestation : car à ce moment, il se produit une inactivité relative de la glande (virage cyanophile) : cette hypothèse est en plein accord avec les expériences de Allan et Wiles (1932) qui ont réussi à enlever l'hypophyse chez la chatte dans la deuxième moitié de la gestation sans qu'il y ait avortement. Selye, Collip et Thompson ont fait, d'autre part, des constatations analogues chez le rat.

En résumé, dans l'état actuel de nos connaissances, il semble que l'hormone gonadotrope trouvée dans le sang et le placenta de la femme enceinte provienne de l'hypophyse, mais qu'elle subit certaines transformations, fait sur lequel certains auteurs se sont appuyés pour la différencier de l'hormone hypophysaire vraie. Cette hormone serait sécrétée par la glande pituitaire tant que durerait le stade d'éosinophilie : quand l'hypophyse subirait le virage cyanophile il est probable que le placenta intervient à son tour pour aider la sécrétion ralentie de l'hypophyse.

LE PLACENTA

On s'est aperçu, depuis longtemps, que le placenta renfermait des quantités très importantes de folliculine. De plus on avait remarqué que, chez les femelles de cobaye ayant subi une castration double à la troisième semaine de la gestation, tout se passait normalement et que le taux de la folliculine continuait à s'accroître. On a alors envisagé l'hypothèse d'une fonction endocrine du placenta.

D'ailleurs, du point de vue anatomique et histologique, rien ne s'oppose à une fonction endocrine du placenta. « Formé au dépens des membranes ovulaires et de la muqueuse utérine, le placenta constitue une masse de tissu abondamment vascularisé, possédant un potentiel élevé de développement et de fonctionnement. » (Brouha, Collin.)

De nombreux auteurs (E. Allen, Zondeck et Asheim, Franck, Champy) admettent que le placenta est capable de sécréter la folliculine, car cet organe en renferme beaucoup (700 U.-R. par kilo), mais c'est un argument insuffisant : il peut s'agit , en effet, d'une simple accumulation de l'hormone formée ailleurs.

Loewe et Voss ont apporté un fait en faveur du rôle élaborateur du placenta. En transplantant à une souris castrée un fragment de placenta humain, ces auteurs ont provoqué un rut après trois semaines de latence : en examinant la greffe, ils constatèrent que des cellules placentaires vivantes existaient encore à ce moment. Il ne paraît donc pas y avoir là un simple effet de résorption : celui-ci se serait évidemment manifesté plus tôt. Enfin, Waldstein cite le cas d'une femme qui subit une ovariectomie double au trente-quatrième jour de sa grossesse. L'avortement ne s'est pas produit, et le taux de la folliculine dans le sang et l'urine continua à s'accroître jusqu'au terme; au moment de l'accouchement le placenta renfermait également de l'hormone. Récemment, Brindeau et Hinglais (1934) ont rapporté des observations similaires.

Il est donc difficile d'admettre que la sécrétion de la folliculine n'ait pas été liée à la présence du placenta et vraisemblablement à son activité directe.

On peut donc dire actuellement que la folliculine « the female sexe hormone » (Franck) est sécrétée successivement par le follicule de de Graaf, par le corps jaune gestatif et par le placenta, ces trois organes constituant selon Franck une entité fonctionnelle qu'il désigne sous le nom de « gestational gland », de « trinité endocrinienne ».

Champy admet que le placenta fournit également l'hormone lutéinique qui a été mise en évidence dans cet organe par M. Tausk. Chez le cobaye, l'ouverture de la symphyse pubienne nécessite soit l'action prolongée de la folliculine, soit l'action successive des hormones folliculaire, et lutéale (Hisaw). La castration totale pratiquée dans les premiers temps de la gravidité n'entraîne pas l'avortement et n'empêche nullement l'écartement des pubis (Herrick et Courrier). Et Courrier et Gros dans leur rapport à la Société de biologie (31 mai 1935) disent : « Il semble que le placenta puisse jusqu'à un certain point remplacer le corps jaune chez la chatte. Cet organe apparaît de plus en plus comme une glande endocrinienne polyvalente. »

Ces faits tendraient à prouver que le placenta ne constitue pas une sorte de réservoir, une éponge capable uniquement d'emmagasiner les hormones. « Il serait doué d'activité secrétoire, fournirait à l'organisme la folliculine et l'hormone lutéale et serait capable de remplacer la fonction endocrine de l'ovaire. » (Brouha, Collin.)

Quant à la sécrétion par le placenta des hormones gonadotropes, nous avons déjà vu quel pouvait être son rôle : il est probable qu'il intervient à la fin de la gestation pour aider la sécrétion ralentie de l'hypophyse (virage cyanophile).

L'ÉPIPHYSE

La glande pinéale, tout comme la *pars nervosa* de l'hypophyse, provient d'un diverticule de la paroi diencéphalique : c'est un diverticule dorsal du cerveau intermédiaire. Cette ébauche épiphysaire, d'abord simple paroi épithéliale épendymaire, bourgeonne en vésicules qui perdent leur lumière et se transforment en massifs cellulaires ou lobules séparés les uns des autres par des capillaires sinusoïdes. Chez l'adulte, les cellules des lobules sont de deux sortes : cellules névrogliques à longues radiations étudiées par Dimitrova, J. Verne, Del Rio Hortèga, et cellules parenchymateuses possédant des attributs glandulaires et rappelant par leur orientation la structure des glandes endocrines (Calvet).

Desogus (1927) examinant la glande pinéale d'une chienne en rut, a constaté la production d'une substance hyalino-colloïde qui s'infiltre en vastes nappes dans les espaces intercellulaires et qui se retrouve dans les vaisseaux à ce moment très dilatés. Au cours de la gestation, l'épiphyse, chez la femme et chez les animaux est raccourcie et par conséquent plus large et plus serrée. « L'analyse microscopique de la glande pinéale de femmes et d'animaux gravides n'a donné jusqu'à présent que peu de résultats positifs. Tout au plus peut-on parler, sur l'examen de coupes à la paraffine, d'une augmentation dans les cellules et les espaces interstitiels des vacuoles à lipoïdes, à quoi on rapporte l'aspect plus laiteux et transparent de la glande chez les rongeurs et les carnivores (enrichissement en lipoïdes) » (Aschner, 1929).

Quant au rôle physiologique et à la sécrétion hormonale de la glande pinéale pendant la grossesse, les auteurs sont fort peu explicites. Un seul fait reste : les modifications histologiques : c'est le premier jalon.

LA THYROIDE

Depuis longtemps on a noté l'hypertrophie de la thyroïde au cours de la grossesse. Chez la femme, vers le cinquième ou sixième mois, elle peut se déceler macroscopiquement dans les trois quarts des cas. D'après Seitz l'augmentation de poids serait en moyenne de 15 grammes environ. Spirito, d'autres encore, attribuent cet accroissement volumétrique à l'hypérémie, à la congestion plus intense de la glande. A l'encontre de cette théorie, Borzytowski, Alquier, Engelhorn, Wegelin, Freund, Albeck et Lange, Carlloni, P. Florentin, admettent qu'il y a une hypertrophie vraie de la glande thyroïde. Ces divers auteurs notent une multiplication des follicules jeunes, l'accroissement de la colloïde et son passage dans les lymphatiques, la formation de nouvelles vésicules, la dilatation des capillaires, et l'accentuation de leur caractère sinusoïde, enfin la raréfaction du tissu conjonctif. L'augmentation de poids serait donc le fait d'une accumulation de substance colloïde et d'une prolifération cellulaire. Goormaghtigh, étudiant les thyroïdes de femmes enceintes à des stades différents de la gestation, note un calme histologique jusqu'à la fin du cinquième mois, puis une réaction notoire qui atteint son maximum à la fin de la grossesse; il insiste en particulier sur la prolifération de l'épithélium qui est plus élevé que normalement. Or, la plupart des auteurs admettent qu'il existe un rapport entre la hauteur des cellules épithéliales et l'activité glandulaire : en effet le rendement hormonal de la thyroïde surtout à la fin de la grossesse est bien supérieur à la normale; le métabolisme de base est augmenté dans d'assez fortes proportions (Baer, 1921; Howart Root et Hester Root, 1923). Et Hermann (1928) faisant le point de la question écrit : « l'accroissement est graduel; il atteint son maximum peu de jours avant l'accouchement ». D'une étude portant sur 44 femmes enceintes, Baer conclut à une élévation moyenne

de 26 % à la trente-sixième semaine, comparativement aux valeurs de métabolisme basal, de femmes bien portantes du même âge et de même surface corporelle. Les raisons de cette exagération sont multiples mais difficiles à dissocier. Il est certain que le fœtus intervient pour une part importante dans l'accroissement des dépenses énergétiques, mais il est également possible que le métabolisme basal propre de la mère soit lui-même exagéré. C'est ce que pensent Root, ainsi que Carpentier et Murlin (1911), contrairement à Boothby et Sandiford, pour lesquels seule intervient la surproduction de chaleur due au fœtus. Peuvent également entrer en jeu : l'acidose légère signalée par Hassebalch (1912) à la fin de la grossesse, ainsi que l'accroissement du travail respiratoire qu'elle entraîne (Graaf, 1923) et que la pression exercée sur le diaphragme contribue également à exagérer; enfin, l'hypertrophie du corps thyroïde, si fréquente au cours de la gestation, doit sans doute être prise en considération. » Il semble donc, que la gestation entraîne une consommation plus grande du produit de sécrétion thyroïdien. Mais, la preuve expérimentale que l'augmentation gravidique du métabolisme basal est due à la thyroïde n'a été obtenu que récemment. Anselmino et Hoffmann (1931), Enfinger, Wiesbader et Smilovits (1931) ont démontré que les injections de sang de femmes gravides augmentent le métabolisme basal. Thiessen (1934) pour bien montrer que cette augmentation du métabolisme basal est due à l'hormone thyroïdienne prit comme sujets des rats chez lesquels il pratiqua une thyroïdectomie, contrôlée biologiquement : après injection de sérum de femmes gravides, il nota une augmentation sérieuse du métabolisme de base, montrant d'une façon formelle « que le taux de l'hormone thyroïdienne est augmenté dans le sang pendant la gestation ».

LES PARATHYROIDES

La gestation impose aux parathyroïdes de la mère un surcroît d'activité, c'est là un fait prouvé par de nombreuses observations (Hammar). Les physiologistes ont montré qu'au

cours de la gestation, la suppression, même partielle, des glandules peut entraîner l'apparition d'une tétanie le plus souvent mortelle (Gross, Thaler et Haler, Vassale). La gestation, d'autre part, survenant chez les femelles en état d'insuffisance parathyroïdienne, relative et latente, est susceptible d'entraîner l'apparition d'accidents tétaniques graves (Carlton, Lackhardt, Chandleur, 1932). Au point de vue anatomique et histologique, Florentin, dans une étude récente constate chez la cobaye gestante une hypertrophie considérable des parathyroïdes. Les éléments glandulaires présentent des signes d'hyperactivité manifeste se traduisant par l'augmentation de volume des cellules et leur surcharge en formations lipoïdiques; les cellules parathyroïdiennes prennent alors un aspect comparable à celui des éléments spongiocytaires des surrénales.

L'hormone parathyroïdienne, ou parathormone, a été isolée en 1925 par Collip; on la prépare industriellement mais la purification totale de cette substance, son extraction sous forme cristallisée n'a pas encore été réussie.

Pour le dosage biologique de l'hormone, on utilise le chien qui est particulièrement sensible à l'action de l'hormone. « L'unité-chien est la centième partie de la quantité d'extraits capable de déterminer une augmentation de 50 mmg. par litre de la calcémie d'un chien de 20 kilogrammes, quinze heures après l'injection. »

L'hormone parathyroïdienne n'a jamais été décelée dans le sang de la femme normale. Mais, récemment, Hamilton et ses collaborateurs injectant à des lapins du sang de femme enceinte ont enregistré une augmentation très importante du calcium sérique. Sur 30 cas de femmes non enceintes, 27 provoquèrent soit une diminution du calcium sérique, soit aucun changement. Le sang de femmes enceintes de moins de quinze semaines, donna des résultats à peu près semblables. L'injection de sang provenant de femmes enceintes de 15 à 24 semaines et de 24 à 34 semaines, donna des élévations anormales,

ce qui prouve que, pendant cette période de grossesse, l'augmentation de la teneur du sang en hormone parathyroïdienne est tout à fait courante. Vers la fin de la grossesse, ceci est plus rare, car seulement 3 sur 13 cas montrèrent une augmentation anormale; et pendant la période de lactation (de la 6e à la 8e semaine), on obtient cette réponse encore plus rarement. D'après Hoffmann, on peut préparer l'extrait le plus actif, à partir du sang de femme au septième mois de la grossesse, la teneur du sang en hormone parathyroïdienne est alors au maximum. Vers le dixième mois, après le début de la gestation elle retourne généralement à ses valeurs normales. Les courbes comparatives de besoin en calcium du fœtus et de la teneur en hormone parathyroïdienne du sang de femmes enceintes vont à peu près parallèlement; toutes les deux montent jusqu'à la trente-quatrième semaine de la grossesse, mais à ce moment pourtant, elles divergent nettement, la teneur en hormone retombant à la normale. Hoffmann pense que l'exigence croissante du fœtus quant au calcium stimule en quelque sorte les parathyroïdes, mais que cette stimulation cesse de jouer, pour une raison inconnue pendant les dernières semaines de la grossesse.

LES SURRENALES

La glande surrénale est composée de deux portions ou substances : l'une périphérique prend le nom de substance corticale, et l'autre centrale est la substance médullaire. C'est en raison de la disposition particulière du tissu conjonctif interstitiel que la plupart des histologistes à la suite d'Arnold ont l'habitude de diviser la substance corticale en trois zones : les zones glomérulaire, fasciculée et réticulée. C'est dans la zone fasciculée, partie moyenne de la substance corticale, qu'on trouve les spongiocytes qui doivent leur nom à leur structure alvéolaire.

Guieysse le premier, attira l'attention, sur les modifications remarquables présentées par la surrénale au cours de la gestation.

A sa suite, de nombreux auteurs : Minervini, Ciaccio, Bonnamour, Marassini, Alquier, Gaifarni, Chirié, Cioulla, Luigi, Poll, Colson, Selibow, Kolner et plus récemment Watrin, sont venus confirmer et préciser les résultats primitivement acquis. Pendant la gestation, la glande surrénale subit une hypertrophie manifeste, déjà très appréciable macroscopiquement puisque l'organe dans ce cas peut atteindre chez l'animal jusqu'à 4 et 5 fois son volume primitif.

Les modifications histologiques de la glande portent à la fois sur la substance médullaire et la substance corticale. La substance corticale présente une importance beaucoup plus considérable qu'à l'état normal; ses éléments sont le siège d'une hypertrophie et d'une hyperplasie manifestes; les figures de division directe et indirecte sont observées en grand nombre dans ces différentes couches. Toutefois, c'est la zone fasciculée qui acquiert le plus grand développement; les spongiocytes se multiplient et augmentent de volume par suite de l'accumulation dans leur cytoplasme d'enclaves lipidiques. Les cellules de la réticulée apparaissent également volumineuses et sont bourrées de pigments.

Dans la substance médullaire, on note une hypertrophie cellulaire et la dilatation des capillaires sanguins. Les réactions manifestées par la surrénale au cours de la grossesse, se traduisent donc du côté de la substance corticale par une véritable exaltation de ses fonctions adipogénique et pigmentaire, et du côté de la substance médullaire par une augmentation du taux de l'adrénaline, qui, d'après Neri, serait deux fois plus élevé qu'à l'état normal.

LE PANCRÉAS

On constate dans la gestation normale que les variations de la glycémie sont peu marquées, et cela malgré la surcharge

fonctionnelle importante qui est imposée au pancréas. Ce fait est dû aux modifications très nettes que l'on observe dans le pancréas endocrine dans le sens d'un hyperfonctionnement.

P. Florentin, D. Picard et M. Weis, étudiant le pancréas de cobaye gestante notent une abondance plus nette du tissu langhéransien : en effet, la masse du parenchyme endocrine est supérieure de plus d'un quart à la masse des îlots d'une femelle de même poids non gestante; ils insistent d'autre part, sur la néoformation des îlots et la multiplication des cellules langhéransiennes préexistantes, l'activité des îlots étant manifeste à la fin du premier mois et diminuant insensiblement pour revenir à l'état normal au moment du terme.

Rosenloecher (1932) étudiant le pancréas de femme morte pendant la gestation observe une hypertrophie très accentuée des îlots de Langhérans : ceux-ci ont une teinte claire tranchant nettement sur la teinte foncée du parenchyme acineux avec, à la périphérie des îlots, des formes de transition d'un tissu à l'autre. Les cellules ont augmenté de volume et de nombres : elles sont serrées, un peu hypertrophiées avec un noyau très coloré. Leur arrangement est plutôt lâche avec un aspect presque œdémateux. Les cordons cellulaires sont entourés d'un réseau serré de fibres conjonctives et de capillaires : « On a l'impression d'un tissu en surfonctionnement autant en qualité qu'en quantité. »

Il est probable que par suite de la surcharge fonctionnelle qui lui est imposée le tissu langhéransien ne suffit plus au besoin de l'organisme; il y aurait insuffisance d'insuline mais on peut penser, voyant l'augmentation frappante de taille et de nombre des îlots, qu'il se fait une adaptation progressive et que le pancréas maternel arrive à former une plus grande quantité d'hormone insulinienne.

CHAPITRE II

LE SERUM DE JUMENT GRAVIDE

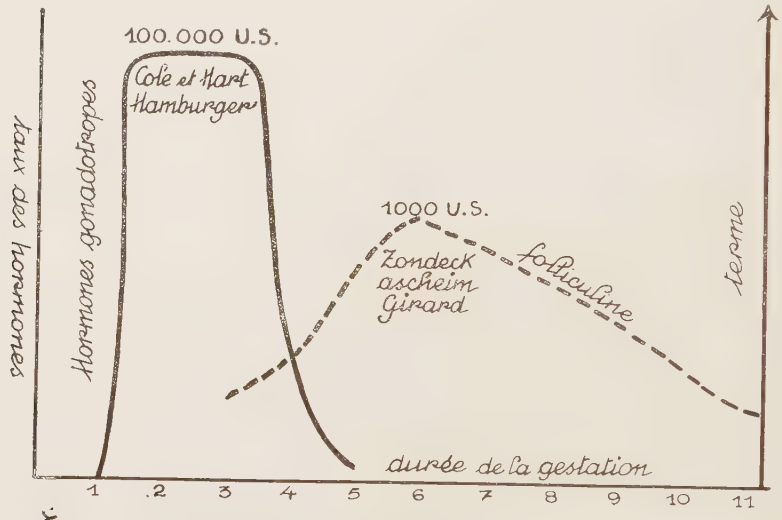
Le sérum de jument gravide que nous avons utilisé pour le traitement des prématurés et des nourrissons débiles, possède toutes les propriétés du sérum hémopoïétique de seconde saignée : nous les rappellerons brièvement, notre intention étant de nous étendre sur les propriétés hormonales particulières dues à la gestation, propriétés qui sont à la base de la thérapeutique que nous envisageons.

Le sérum de seconde saignée est agissant contre les anémies par l'hémopoïétine de Carnot; la présence de lipase et d'amylase le rendant actif dans les anémies d'origine digestive, les tréphones agissant sur la croissance tissulaire, les matières minérales et les matières albuminoïdes (sérine albumine et sérine globuline), ainsi que les sucres et les corps gras qui entrent dans sa composition, contribuent à une efficiente thérapeutique. A ces qualités il faut ajouter son action anti-toxique et anti-infectieuse, action accrue du fait de la gravidité (Wagner, Cova, Carton, Esdra, Douglas Miller et J. Whitaker) constituant ainsi un appoint non négligeable pour la lutte constante de l'organisme contre les agents pathogènes.

Mais le sang est le vecteur des hormones, or nous avons montré qu'au cours de la gravidité des propriétés nouvelles supplémentaires sont acquises par le sérum, en raison de l'activité particulière des glandes endocrines. Nous allons étudier le sérum de jument gravide, du point de vue hormonal et nous verrons qu'on y retrouve ces mêmes propriétés.

1° Le taux de la folliculine est accru dans des proportions

si importantes dans le sang qu'elle passe dans les urines où Zondeck l'a décelée en 1931. Cette augmentation, comme chez la femme n'est pas rapide. Zondeck et Ascheim, Girard qui ont déterminé la courbe de concentration de l'hormone chez la jument ont montré que le taux de la folliculine commence à s'élever à partir du 3e mois, pour atteindre son maximum vers le 6e mois : on trouve alors près de 1.000 U. S. d'hormone par litre de sang. A partir de ce moment, le taux baisse insensiblement pour atteindre la normale près du terme, c'est-à-dire vers le 11e mois (V. fig. 2).



Évolution du taux des hormones gonadotropes et folliculaire pendant la gestation chez la jument

Girard, par son procédé d'extraction cétonique de l'hormone à partir des urines de jument gravide a obtenu une folliculine cristallisée qui s'est montrée absolument identique dans ses réactions biologiques avec la folliculine cristallisée obtenue par Doisy (1929) à partir des urines gravidiques de femme.

2° Hormones gonadotroples. Cole et Hart, Zondeck, Hamburger, ont étudié le taux des hormones gonadotropes dans

le sang de la jument gravide. Ces auteurs ont montré que les hormones apparaissent très rapidement (à partir du 35e jour) pour atteindre leur maximum au 2e mois : on trouve alors près de 100.000 U. S. par litre de sang. Ce taux reste constant jusqu'au 110e jour environ de la gravidité, puis baisse très rapidement.

Chez la jument gravide les hormones gonadotropes se trouvent en quantité très importante dans le sérum et en quantité restreinte dans l'urine, alors que chez la femme enceinte l'augmentation du taux de la substance gonadotrope est très peu élevée dans le sang et considérable dans l'urine : c'est d'ailleurs pour cette raison que l'on utilise en thérapeutique et pour l'expérimentation la substance gonadotrope sérique de la jument gravide et le prolan urinaire de la femme enceinte.

Chez la jument gravide de petites quantité d'hormones gonadotropes sont éliminées par les urines pendant une courte période correspondant à la nidation de l'œuf et aux premiers stades de son développement (Zondeck, Cole et Hart, 1930).

Catchpole et Lyons trouvant de grandes quantités d'hormones gonadotropes dans le placenta de 70 juments, concluent à l'origine placentaire de ces hormones. Mais quelle que soit l'origine de formation qu'on leur attribue, les hormones gonadotropes du sérum de jument gravide se comportent au point de vue biologique comme des hormones gonadotropes préhypophysaires. C'est ce que récemment (1936) Hamburger a démontré : en raison de l'importance de ces expérimentations, nous les résumerons rapidement.

Ces expérimentations ont été faites : 1° avec une hormone gonadotrope sérique de jument très pure sans hormone de croissance ni folliculine ni hormone stimulant les surrénales; 2° avec une hormone gonadotrope préparée à partir de l'urine de femme enceinte. Les essais furent faits sur la rate et la souris infantiles, sur des rates hypophysectomisées, sur de jeunes coqs, sur la guenon et sur des rats mâles hypophysectomisés.

1° Sur des rates et des souris infantiles. Cole et Hart (1930) Hamburger (1931), Evans (1933) constatèrent que l'hormone gravidique de jument gravide déterminait, à faible dose, une dilatation de l'utérus sans transformation morphologique de l'ovaire, et à dose plus forte une augmentation du poids de l'ovaire de 14 à 15 fois alors que l'hormone choriale (hormone préparée à partir de l'urine de femme enceinte) ne donnait pas les mêmes résultats.

2° Sur des rates hypophysectomisées, l'hormone gonadotrope de jument détermine une augmentation du poids des ovaires qui pèsent en moyenne 152 mmg. alors que chez les rates injectées avec l'hormone gonadotrope de femme les ovaires pèsent 46 mmg. en moyenne. De plus, l'examen histologique des rates traitées avec l'hormone gonadotrope de jument montre des ovaires hypertrophiés contenant de nombreux follicules de de Graaf normaux et mûrs, de véritables corps jaunes mais sans lutéinisation de la thèque. Les animaux traités avec l'hormone gonadotrope de femme ont des ovaires qui présentent une lutéinisation plus ou moins prononcée de la thèque. L'utérus chez les animaux traités avec l'hormone gonadotrope de la jument est considérablement épaissi et hyperémique : chez ceux traités avec l'hormone gonadotrope de femme, l'utérus est atrophié ou médiocrement épaissi.

3° L'expérimentation sur de jeunes coqs montre chez ceux traités avec l'hormone gonodotrope de jument, l'hypertrophie des testicules et une forte croissance de la crête, l'injection d'hormone gonodotrope de femme est sans effet sur les testicules et sur la croissance de la crête.

4° Les expérimentations sont particulièrement intéressantes chez la guenon, car cet animal présente un cycle menstruel analogue à celui de la femme. On bénéficie déjà des expérimentations antérieures faites par Hisaw et Cole, qui avaient montré que les extraits préhypophysaires déterminaient chez la guenon une forte stimulation folliculaire avec

production de folliculine, ce qu'on remarque par le fait qu'après quelques injections la peau génitale gonfle et rougit. Par contre, « l'hormone choriale » est incapable de stimuler l'ovaire de la guenon et de congestionner la peau génitale de cet animal.

Hamburger compléta ces expérimentations sur six guenons du type macacus rhésus. Ces expérimentations montrent que l'hormone gonadotrope de jument provoque dans l'ovaire de la guenon les mêmes réactions que l'hormone préhypophysaire, alors que l'injection d'hormone gonadotrope de femme détermine une lutéinisation distincte.

5° Sur des rats mâles hypophysectomisés, les deux hormones stimulent aussi bien le tissu germinatif que le tissu interstitiel du testicule : il n'y a pas là de différences distinctes entre les deux.

Et la conclusion générale d'Hamburger est la suivante : « Du point de vue biologique, le principe actif du sérum de jument gravide paraît être une véritable hormone préhypophysaire même si l'on n'est pas encore fixé sur son origine (hypophyse, placenta ou les deux) ».

De ces expérimentations, il résulte qu'il existe une différence, du point de vue biologique, entre les hormones gonadotropes de la femme enceinte et celles de la jument. Ces différences d'action sont incontestables; l'hormone du sérum de jument semble plus proche de la sécrétion anté-hypophysaire elle-même. L'hormone de l'urine de femme est sans doute d'origine placentaire. L'expérimentation a prouvé qu'elle complète l'action de la première, dans les processus du fonctionnement ovarien des animaux testés. Elles ne sont d'ailleurs ni l'une, ni l'autre, parfaitement pures en tant que principe A ou B, mais les contiennent dans des proportions inverses, où l'un ou l'autre prédominent nettement : le principe A dans le sang de la jument, le principe B dans l'urine de la femme.

3° Hormone parathyroïdienne. Le taux de l'hormone para-

thyroïdienne, chez la jument, commence à s'élever à partir du sixième mois de la gestation pour atteindre son maximum vers la fin du dixième fois : l'hormone parathyroïdienne existe alors en quantités si considérablement élevées dans le sang qu'elle passe dans les urines sous un taux permettant son extraction (Collip). Puis, dès le partum, comme chez la femme, le taux de l'hormone retombe assez rapidement à ses valeurs normales.

4° Les autres hormones (thyroïdienne, surrénalienne), existent en quantités plus élevées que normalement, et leur présence dans le sérum de jument gravide constitue un élément thérapeutique important surajouté. De même on sait que l'hypophyse est en état d'hyper-fonctionnement au cours de la gravidité, on peut donc supposer que l'hormone de croissance qu'elle contient se trouve dans le sang en quantité plus grande.

Le sérum de jument gravide apparaît donc actuellement en plus de ses propriétés hémopoïétiques et anti-toxiques, comme étant le milieu hormonal le plus riche et le plus varié qu'on puisse utiliser en tant que « milieu biologique », par opposition aux principes purs chimiquement définis. L'étude des corrélations endocriniennes nous montre chaque jour davantage l'inter-dépendance des glandes endocrines, faite d'antagonisme et de synergie qu'une préparation opothérapique doit toujours respecter pour être efficace. Or cette préparation renferme toutes les hormones en quantité harmonique (Bec) : leur dosage naturel constitue le dosage idéal et réalise le délicat problème des rapports des hormones entre elles, rapports, qui doivent être respectés pour obtenir le maximum d'effet.

Préparation du sérum. — Les trois principales hormones, folliculine, hormone gonadotrope, hormone parathyroïdienne qui constituent la base du sérum de jument gravide, apparaissant dans le sang à des époques différentes, il était naturel de pratiquer plusieurs saignées pour les recueillir

aux périodes où elles étaient à leur maximum de concentration.

On pratique trois saignées : la première entre le 50e et le 110e jour : on recueille ainsi l'hormone gonadotrope; la seconde vers le 178e jour pour la folliculine; la dernière au milieu du dixième mois pour l'hormone parathyroïdienne. C'est un mélange des trois sérums ainsi obtenus, que nous avons utilisé pour le traitement des prématurés et des débiles.

CHAPITRE III

« Les prématurés ne seront jamais une quantité négligeable », disait déjà, il y a fort longtemps, Maygrier. Ces paroles sont plus que jamais d'actualité. En un moment où notre pays est gravement menacé par une crise de la natalité, il importe de ne négliger aucune thérapeutique qui soit susceptible de maintenir, de conserver toutes les unités nouvelles, ces unités fussent-elles amoindries physiquement comme le sont les prématurés.

De très nombreux traitements ont été utilisés chez ces derniers : on donna successivement du sérum glucosé, du sérum salé, de l'hormone folliculinique cristallisée. Depuis quelques années, plusieurs auteurs ont essayé avec un certain succès, de traiter les prématurés avec des transfusions de sang normal. La transfusion avait déjà rendu de grands services dans les cas d'athrepsie. Les auteurs américains l'employaient couramment et signalaient de bons résultats (Leebron-Burk et Fischer) et en France Vignes dans des cas semblables avait obtenu les mêmes effets.

En 1925, Guéniot et Seguy eurent l'idée de traiter les prématurés par la même méthode. Ces auteurs pratiquaient les transfusions dans le sinus longitudinal supérieur. Chaque fois, ils notèrent une ascension très nette de la courbe de poids et une élévation de la température, anormalement basse chez les prématurés. Guéniot et Seguy pensent que cette action si nette des transfusions est due au fait que le sang est le vecteur des hormones qui « donnent un coup de fouet en agissant à la fois sur le développement et le fonctionnement des organes du

prématuré ». De plus, en pratiquant une transfusion, on donne un sérum naturel, qui, d'après ces auteurs, doit être supérieur aux sérums artificiels, à l'eau de mer, « dont l'injection sous la peau a donné des résultats non négligeables ».

En 1934, dans son essai sur le traitement des nouveau-nés, Marthe Erlich, communique les résultats qu'elle a obtenus en traitant les prématurés par du sang normal, vecteur d'hormones. Mais l'auteur, au lieu de pratiquer des transfusions, donne du sang total en ingestion. Cette méthode a fourni un accroissement pondérable appréciable avec amélioration de l'état général, chez certains prématurés débiles, chez des nourrissons hypothrepsiques ou convalescents.

On savait déjà que le sérum est le vecteur normal de toutes les sécrétions internes et contient incontestablement toutes les hormones en circulation. Mais dans le sérum normal, leur taux est très peu élevé. Or, au cours de la gestation, tout le système endocrinien est en état d'hyperfonctionnement marqué, et contient donc toutes les hormones à un taux beaucoup plus élevé.

C'est en se basant sur la valeur hormonale accrue du sérum sanguin de femme enceinte, que von Oettingen fut amené à l'utiliser pour compléter la ration alimentaire du prématuré. Cet auteur cite le cas d'un prématuré de huit mois, pesant 1.300 grammes, né d'une mère éclamptique, dont la courbe de poids au bout de cinq jours était descendue à 1.020 grammes : l'enfant était nourri au lait de femme. On commence alors à donner à l'enfant, *per os*, du sérum de femme enceinte (à la dernière période de la grossesse) : la courbe de poids se redresse rapidement, en même temps que l'état général de l'enfant s'améliore. Mais, à cause de difficultés de tous ordres, morales et pratiques, von Oettingen remplaça le sérum de femme enceinte par du sérum d'animaux gravides (jument ou vache à la dernière période de la grossesse) : il obtint les mêmes effets ; toutes les fois, il nota un rapide redressement de la courbe de poids, une élévation de la température et une amélioration de l'état général.

Après lui, plusieurs auteurs obtinrent les mêmes résultats encourageants avec du sérum rendu hyperhormonal par la gravidité.

Von Raisz (1933), en Allemagne, injecte du sérum de femme enceinte à la dose de 1 à 5 cc. : il obtint quelques beaux succès.

En France, Bec (1932) utilise le sérum de jument gravide chez les prématurés et les nourrissons qui doivent subir des interventions chirurgicales : il constate chez ces derniers, après l'ingestion du sérum une plus grande résistance au choc et à l'infection.

Mais nous avons vu, dans l'étude que nous avons faite du sérum de jument gravide que les hormones apparaissent à des époques différentes chez cet animal : le sérum de jument à la dernière période de la grossesse (von Oettingen) ne contient donc que l'hormone parathyroïdienne en abondance : la folliculine est en faible proportion et l'on ne trouve pas d'hormones gonadotropes.

Le sérum que nous avons utilisé, contient les trois principales hormones, recueillies au moment où leur taux est au maximum.

Avant d'exposer les résultats que l'on obtient avec cette thérapeutique, nous devons montrer comment on peut concevoir l'action favorable du sérum de jument gravide sur les prématurés.

Dans les derniers mois de la grossesse, l'organisme maternel contient des quantités considérables d'hormones : il est probable que ces principes ont une action capitale sur le développement du fœtus. Lorsque, pour une cause quelconque, l'accouchement a lieu avant terme, le nouveau-né est ainsi prématurément privé de toutes ces hormones qui sont utiles pour sa croissance et son développement ultérieur. Il était donc normal, logique de pratiquer chez lui « une thérapeutique de substitution », de lui fournir les substances qui lui sont nécessaires. Le sérum de jument gravide remplit ces conditions : car les hormones qu'il contient sont identiques aux hormones maternelles.

OBSERVATIONS

Observation I.

Prise dans le service du professeur Andérodias, hôpital Boursier.

Denis G..., née le 20 juin 1936, prématurée 7 mois 3/4; pesant 2 kg. 550.

Antécédents héréditaires. — Mère Ipare, B.-W. négatif.

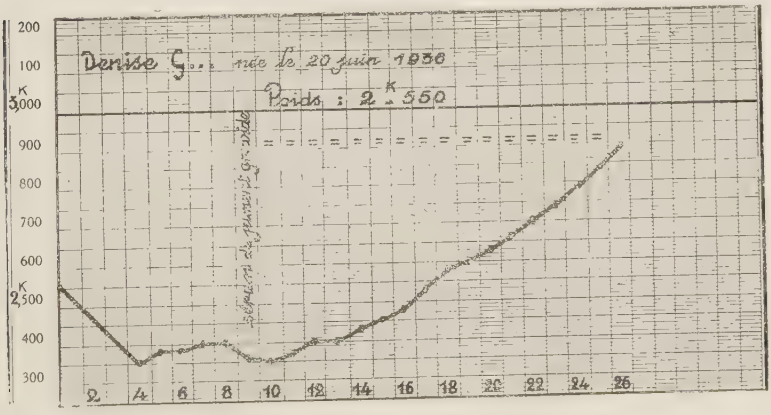
Père, rien à signaler.

L'enfant a été nourri au lait de vache.

Neuf jours après la naissance, voyant que l'enfant commençait à perdre de nouveau du poids, on donne du sérum de jument gravide : une ampoule par jour, en ingestion.

Le lendemain perte de poids de 10 grammes, mais la température arrive à la normale. Puis la courbe de poids ne fait que croître tandis que la température restait aux environs de 37°.

Le traitement a été poursuivi pendant 17 jours : l'enfant pesait alors 2 kg. 900.



Observation II.

Prise dans le service du prof. Andérodias, hôpital André-Boursier.

Charles-Marcel D..., né le 5 juillet 1936, prématuré 8 mois 1/2, pesant 1 kg. 880.

Antécédents héréditaires. — Mère Ipare, B.-W. négatif.

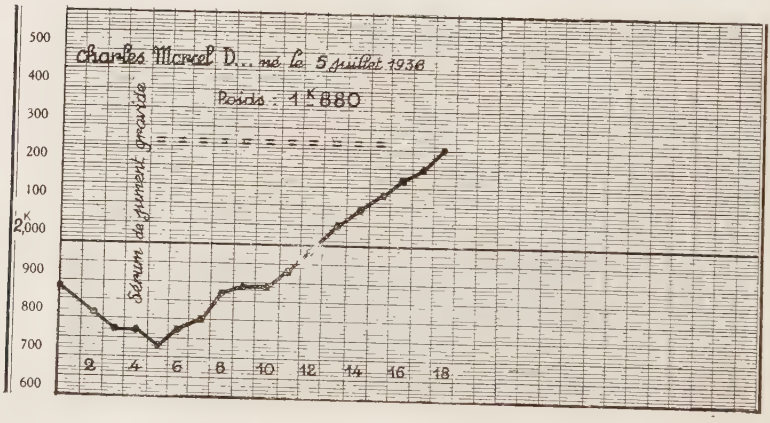
Père, rien à signaler.

L'enfant a été nourri au lait de vache.

On commence le traitement le 9 juillet : une ampoule de sérum de jument gravide de 10 cc., *per os* : l'enfant pèse alors 1 kg. 770. Le lendemain, chute de poids de 40 grammes : l'enfant les regagne le jour après; le poids ensuite ne fait que croître.

Le traitement a duré 12 jours. L'enfant pesait alors 2 kg. 130.

La température n'a atteint la normale qu'au bout de 17 jours.



Observation III.

Prise dans le service du professeur Andérodias, hôpital André-Boursier

Henri Raymond P..., né le 3 août 1936, prématuré 8 mois, pesant 1 kg. 810.

Antécédents héréditaires. — Mère Ipare, B.-W. négatif.

Père, rien à signaler.

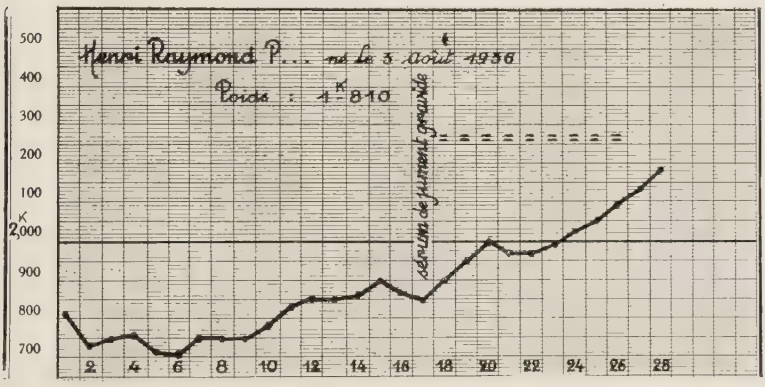
L'enfant a été nourri au lait de vache.

A partir du quinzième jour l'enfant, qui augmentait à peu près normalement, commence à perdre du poids. On commence le sérum de jument gravide le dix-septième jour, une ampoule par jour, en ingestion. Le lendemain la courbe reprend sa marche ascensionnelle.

Le vingtième jour, l'enfant présente au niveau de la région inguinale droite, une tumeur dure, irréductible, quelques vomissements, et un peu de sang. Transporté à l'hôpital des enfants, on juge l'enfant inopérable, et on fait du taxis à la suite d'un bain chaud. Le lendemain, la hernie s'est reproduite, on la réduit avec facilité. Hernie du côté opposé qu'on réduit avec facilité.

Le lendemain, où l'enfant a présenté ces accidents, on note une légère perte de poids, mais la courbe se redresse très vite.

Le traitement par le sérum a duré dix jours. L'enfant pesait alors 2 kg. 180.



Observation IV.

Prise dans le service du prof. Andérodias, hôpital André-Boursier.

Robert V..., né le 27 octobre 1936. Prématuré 7 mois, pesant 2 kg. 280.

Antécédents héréditaires. — Mère deuxième grossesse actuelle, B.-W. négatif.

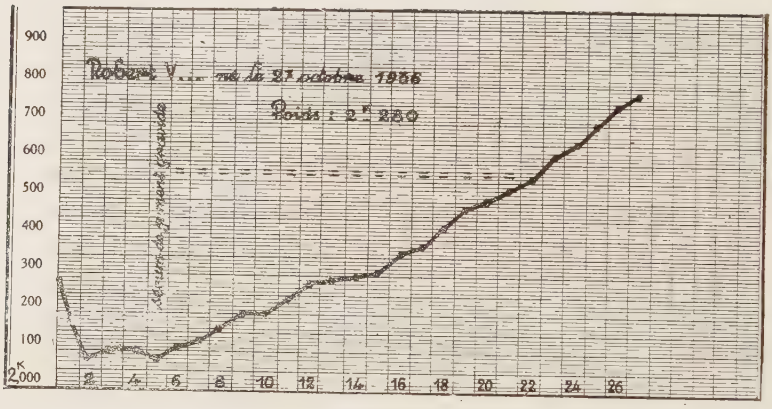
Père, rien à signaler.

Quatre jours après la naissance, l'enfant pèse 2 kg. 030.

On commence alors le sérum de jument gravide en ingestion. Le lendemain augmentation de poids (30 grammes) et élévation de la température.

Le traitement a été poursuivie pendant seize jours : l'enfant pèse alors 2 kg. 480.

L'enfant a eu un allaitement mixte, les six premiers jours, après allaitement artificiel.



Observation V.

Prise dans le service du professeur Péry, hôpital Pellegrin.

Roger P..., né le 13 novembre 1936, pesant 2 kg. 060.

Pierre P..., né le 13 novembre 1936, pesant 2 kg. 070.

Antécédents héréditaires. — Cinquième grossesse actuelle, gémellaire. B.-W. négatif. Rien à signaler dans les autres grossesses, sauf la quatrième où on a un accouchement prématuré d'une fille morte en naissant.

Les deux enfants ont eu un allaitement mixte, mais où domine surtout le lait de vache.

Le quatrième jour, les deux enfants avaient fait une chute de poids importante :

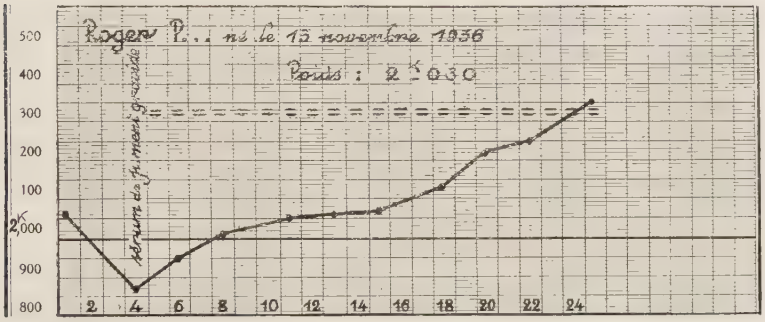
Roger pesait 1 kg. 870,

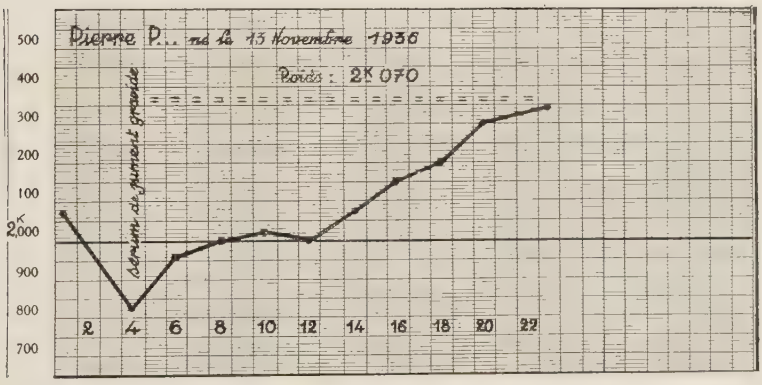
Pierre pesait 1 kg. 820.

On met les deux nourrissons au sérum de jument gravide, une ampoule par jour *per os*.

Au bout de dix jours de traitement, ils ont regagné leur poids de naissance : ils n'ont fait qu'augmenter après.

Au bout de 19 jours, leur poids était respectivement : Roger, 2 kg. 350; Pierre, 2 kg. 340.





Observation VI.

Due à l'obligeance du Dr Ragu, chargé de la consultation prénatale, à la maternité de l'hôpital Saint-Louis (Paris).

Prématuré de 7 mois 1/2, hérédo-syphilitique pesant 1 kg. 780, vu le 28 janvier 1933. L'enfant est en mauvais état, pâle, criant peu,

chairs molles. Alimenté au lait maternel, il n'a pris que 80 grammes en une semaine et depuis le 25 janvier son poids reste stationnaire. Il a 7 tétées par jour et la mère est une bonne nourrice à laquelle on apporte l'adjuvant d'une huitième prise de lait Nestlé. Soumis au traitement depuis sa naissance (sulfarsénol sous la peau). Tout semble indiquer que malgré les adjuvants habituels : traitement antisyphilitique, sérum sous-cutané sucré, un décès est à prévoir. On donne 2 ampoules de sérum de jument gravide par jour, en expliquant à la mère qu'il faut les mélanger au biberon. Le lundi 30, la mère ramène l'enfant qui a pris 40 grammes et qui semble beaucoup plus vivace. Il présente néanmoins un eczéma rouge vif des fesses. On conseille à la mère de continuer le traitement. L'enfant revu le jeudi 2 février pèse maintenant 1970 grammes. L'œdème des chairs semble avoir disparu, l'état est bien meilleur. L'eczéma des fesses continue, on dit à la mère de ne point en tenir compte et de persister dans le traitement. L'amélioration obtenue est d'autant plus remarquable que le traitement antisyphilitique avait été interrompu par suite du mauvais état de l'enfant.

Observation VII.

Due à l'obligeance du Dr Ragu, chargé de la consultation prénatale, à la maternité de l'hôpital Saint-Louis (Paris).

Prématuré de 8 mois, vu le 21 janvier 1933 pour la première fois. La mère a eu la roséole pendant la grossesse et a été traitée énergiquement. Néanmoins, l'enfant est né à 8 mois et pèse 1.910 grammes le 21 janvier (né depuis 6 jours). Le poids reste absolument stationnaire et l'enfant mis au traitement semble peu vivace, pâle avec un facies de vieux, les chairs gardent le godet. On explique à la mère qu'il faut donner deux ampoules de sérum de jument gravide par jour en les mélangeant au biberon (aliment au lait sec Drico). Le 23 janvier, l'enfant pèse 2 kilos, il est couvert de bulles urticariennes. Néanmoins, on conseille à la mère de continuer. On augmente un peu la ration alimentaire. Revu le 28 janvier, l'enfant pèse 2 kg. 320, paraît maintenant en bien meilleur état, et la mère tout à fait rassurée ne demande qu'à continuer le traitement.

L'urticaire du début a disparu et seules persistent quelques bulles d'impétigo qu'on soigne par les procédés habituels (eau d'Alibour et pommade au calomel). Il est à signaler que le traitement anti-spécifique n'a pas été commencé.

Observation VIII.

Due à l'obligeance du Dr Ragu.

Nourrisson né à terme d'une primipare bien portante, mais ayant subi pendant sa grossesse une fatigue considérable avec surmenage et soucis. L'enfant vu le 24 janvier 1933 pèse 2 kh. 180, né huit jours auparavant. A, depuis trois jours, une diarrhée importante et ne prend plus de poids. On donne à l'enfant deux ampoules quotidiennes de sérum de jument gravide, mélangées au lait Nestlé. L'enfant revu le 31, pèse 2 kg. 700 : le premier jour l'augmentation de poids ayant été de 25 à 30 grammes et ensuite beaucoup plus régulièrement s'élevant à 50, 60 et 70 grammes. L'état de l'enfant paraît excellent, il n'a présenté aucune manifestation urticarienne.

Observation IX.

Due à l'obligeance du Dr Clarac, Bordeaux.

Edouard B..., né le 24 mars 1934, prématuré de 7 mois, poids à la naissance 1 kg. 810.

Antécédents héréditaires. — Mère Ipare; père et mère, reconnus comme ayant syphilis floride. La mère a des végétations vulvaires abondantes au troisième mois. Le diagnostic n'est fait qu'au cinquième mois et un traitement classique (arsenic, bismuth) entrepris.

A la naissance, l'enfant présente des lésions ulcéreuses des lèvres, syphilides des fesses, rate appréciable, gêne respiratoire par végétations adénoïdes considérables. Ne prend pas le sein.

Dès le deuxième jour, on institue la thérapeutique suivante :

I. Traitement mixte : sulfarsénol et frictions mercurielles.

II. Allaitement au lait maternel recueilli au tire-lait.

III. Sérum de jument gravide, une ampoule par jour pendant douze jours, par la bouche.

Poids de l'enfant :

1re semaine	1.760	grammes
2e —	1.905	—
3e —	2.080	—
4e —	2.235	—
5e —	2.250	—
6e —	2.390	—
7e —	2.660	—

A ce moment, et, jusqu'à la fin du mois de mai, on note un arrêt de la croissance. On fait une nouvelle série de 12 ampoules de sérum de jument gravide. On note alors une reprise ascensionnelle de la courbe et l'enfant pèse, le 12 juin, 2 kg. 975.

L'augmentation pondérale a été normale par la suite.

Il est à noter que le traitement spécifique a été très régulièrement suivi à l'hôpital André-Boursier pendant trois ans.

Etat actuel. — L'enfant vu le 7 juillet 1936 à l'hôpital André-Boursier pèse 12 kg. 745. Il présente de grosses bosses pariétales, un front légèrement olympien et de grosses végétations adénoïdes. Le psychisme et l'état général sont ceux d'un enfant de son âge.

Observation X

Due à l'obligeance du Dr Clarac, Bordeaux.

Pierrette F..., née le 28 juillet 1936, prématurée 6 mois 1/2, poids approximatif 1 kg. 600 (l'enfant n'a pu être pesé, mais mesurait 37 cm. 1/2).

Antécédents héréditaires. — Sixième grossesse. Trois enfants vivants, deux morts de méningite (?) et une fausse-couche.

Le cinquième jour mis en œuvre d'un traitement par :

Sulfarsénol et calomel (1 centigr. par jour).

Sérum de jument gravide (1 amp. par jour pendant12 jours par ingestion).

Allaitement au lait maternel.

L'enfant a été mené à la consultation de l'hôpital André-Boussier le 24 octobre, elle pesait alors 2 kg. 250 et avait toutes les apparences physiques d'un enfant normal.

Observation XI.

Due à l'obligeance du Dr Clarac, Bordeaux.

Pierre D..., né le 30 septembre 1936, poids 2 kg. 800.

Antécédents héréditaires. — Mère Ipare, bien portante, mais appartient à une famille de 11 enfants, 7 sont vivants, 4 sont morts dans la petite enfance de méningite soupçonnée chaque fois tuberculeuse. La naissance a eu lieu près du terme (8 mois 1 /2).

Dès la naissance, l'enfant présente un état de choc avec pâleur, raideur, sans convulsions, inertie, quelques vomissements glaireux, refus du lait et de l'eau.

Le lendemain l'état de l'enfant ne s'étant pas amélioré, on pratique une ponction lombaire qui ne montre pas de signes d'hémorragie méningée. On commence le traitement avec le sérum de jument gravide (accepté difficilement le premier jour).

Le troisième jour, à la deuxième ampoule de sérum, l'enfant paraît s'éveiller; l'amélioration des jours suivants ne fait que s'accentuer. Vers le huitième jour, l'enfant prend normalement le lait maternel recueilli au tire-lait (mamelons ombiliqués); la ration est complétée avec du lait de vache.

Le traitement par le sérum de jument gravide a été poursuivi pendant douze jours. L'augmentation pondérale s'est faite régulièrement mais lentement; le sérum paraît avoir eu une action remarquable sur l'état de choc de l'enfant. A un mois, l'enfant pesait 3 kg. 100.

Actuellement, enfant normal nourri au lait de vache.

Observation XII.

Due à l'obligeance du Dr Harmand, ex-chef de clinique médicale adjoint à la faculté de Bordeaux (Cognac).

Roger D..., poids à la naissance : 3 kg. 600. né à terme.

Antécédents héréditaires. — Rien à signaler.

Cet enfant est atteint de maladie bleue (souffle caractéristique intense, cyanose généralisée, œdème dès la naissance sur le visage et les membres inférieurs).

Il prend mal le sein en raison de la dyspnée que la tétée entraîne. Le lait maternel devenant trop rare, on donne des biberons qui sont à peine entamés. Le poids diminue : à 4 mois il est de 3 kg. 100. On essaie le sérum de jument gravide au sixième mois, une ampoule par jour : les quinze premiers jours le poids s'accroît de 150 grammes, l'appétit paraît augmenter. En un mois et demi de traitement l'enfant est arrivé à 4 kg. 500 : on suspend alors le sérum.

A un an, de nouveau, on reprend le traitement : une ampoule tous les deux jours, nouvelle augmentation pondérale de 200 grammes en un mois. Ultérieurement, l'enfant mourra à 19 mois ne pouvant plus rien absorber alors qu'apparaissaient les incisives du bas, faisant de la congestion pulmonaire par insuffisance cardiaque (les œdèmes et la cyanose avaient reparu de façon intense).

Observation. — Donné à deux périodes différentes, le sérum a apporté des résultats appréciables dans l'augmentation pondérale et aurait permis un développement normal du bébé si l'état de sa circulation n'avait été aussi mauvais.

CONCLUSIONS PRATIQUES

I. Le sérum de jument gravide trouve son indication majeure dans le traitement des prématurés.

1° L'institution de la thérapeutique par le sérum de jument gravide doit être aussi précoce que possible, ce qui amortit certainement la chute de poids des premiers jours de la vie. Ce fait a son importance si l'on considère le poids anormalement bas du prématuré.

Dans notre expérimentation personnelle, nous nous sommes bornés à donner du sérum de jument gravide aux prématurés dont la courbe de poids restait stationnaire.

2° La dose normale est d'une ampoule de 10 cm^3 par jour à donner par la voie buccale. Si le poids de l'enfant reste stationnaire, on peut et on doit sans crainte donner deux ampoules par jour.

3° Au début d'un traitement, on a intérêt à fractionner les doses : on mélange l'ampoule de sérum de 10 cm^3 dans 20 cm^3 d'eau bouillie et sucrée. On fait prendre le mélange à intervalles régulièrement espacés qu'il est aisé de régler sur l'horaire des tétées. Si l'enfant a un allaitement maternel, on donne le mélange un peu avant la prise du sein. Si l'enfant a un allaitement artificiel on peut ajouter chaque fois une cuillerée à café du mélange dans le biberon.

En pratiquant ainsi l'administration du sérum, on n'a pas à craindre les vomissements de l'enfant (ce qui fausserait évidemment les résultats).

Au bout de 4 à 5 jours de traitement, on peut donner une ampoule de 10 cm^3 en une seule fois.

4° Après la première ampoule de sérum, on note très souvent le lendemain une élévation presque constante du poids et de la température.

Au bout de quinze jours de traitement, on peut en général interrompre le sérum de jument gravide.

5° Dans aucun cas, au cours de notre expérimentation personnelle, il n'a été observé d'accidents ou d'incidents qui puissent être rapportés au sérum.

6° Il est évident que l'emploi du sérum de jument gravide ne dispense pas des soins généraux à donner aux prématurés : surveillance de l'alimentation et lutte contre le refroidissement.

7° Quand la tare ou la lésion responsable de la prématurité a pu être décelé, l'administration du sérum ne dispense nullement d'instituer une thérapeutique destinée à combattre l'élément pathologique en cause. Quand la spécificité est reconnue, le traitement antisyphilitique suffit parfois à faire prendre régulièrement du poids à l'enfant et à améliorer l'état général. Mais dans un cas (observation IX) le traitement régulièrement pratiqué n'a pas empêché l'enfant de marquer un temps d'arrêt dans sa croissance : le sérum de jument gravide a permis une reprise ascensionnelle de la courbe de poids; et dans deux cas (observations VI et VII) chez des hérédo-syphilitiques avérés, dont le pronostic vital se posait, on a constaté après ingestion de sérum une amélioration très nette de la vivacité et une augmentation pondérale normale : le traitement spécifique avait été interrompu dans un cas, vu le mauvais état général de l'enfant; dans le deuxième cas, le traitement n'avait pas été commencé.

II. Le sérum de jument gravide peut et doit aussi être utilisé chez les nouveau-nés à terme, dont le poids de naissance est inférieur à la normale, chez les jumeaux qui présentent un poids sub-normal, enfin chez tous les nourrissons débiles. Chaque fois on constatera une reprise pondérale et une amélioration nette de l'état général.

CONCLUSIONS

I. Chez la femme, la gravidité s'accompagne de modifications morphologiques et fonctionnelles considérables touchant plus particulièrement le système endocrinien, et se traduisant par des transformations histologiques ainsi que par une teneur hormonale particulièrement élevée du sérum.

1° L'ovaire a une activité très augmentée. Le taux des hormones sexuelles, folliculine surtout, est considérablement accru aussi bien dans le sang que dans l'urine; le placenta « glande endocrine transitoire » joue, il est vrai, lui aussi un rôle assez important dans cette élaboration.

2° L'hypophyse subit des remaniements histologiques considérables. Au début de la gestation, on note une éosinophilie très nette correspondant à une hyperactivité de la glande ; vers la fin de la grossesse, il se produit un virage du parenchyme vers la cyanophylie marquant un ralentissement fonctionnel.

Le taux des hormones fournies par l'hypophyse est augmenté dans des proportions très importantes : la thyréostimuline, l'hormone parathyréotrope, l'hormone surrénotrope, sont secrétées en quantité plus grande, fait qui est prouvé par l'hyperfonctionnement des glandes sur lesquelles ces hormones agissent respectivement; l'hormone mélanophore de la post-hypophyse est en proportion si élevée dans le sang qu'elle passe dans les urines; — enfin les hormones gonadotropes se trouvent dans le sang sous un taux assez élevé et dans les urines sous un taux particulièrement

important : l'augmentation est très rapide et reste constante jusqu'au 7e mois environ, puis baisse insensiblement : les hormones gonadrotopes de la femme enceinte, contiennent deux principes, à activité différente, les principes A et B mais avec prédominance de principe B. A la fin de la gestation, l'hypophyse a un fonctionnement ralenti.

3° Le placenta, considéré actuellement comme une glande endocrine renforce la sécrétion de l'ovaire en ce qui concerne la folliculine et la progestine pendant les premiers mois de la gestation : il se substitue ensuite à lui complètement. Il sécrète probablemnet, en outre, les hormones gonadotropes à la fin de la gestation (à partir du 7e mois).

4° L'épiphyse subit des remaniements histologiques importants : on ne sait rien de son rôle et de sa sécrétion au cours de la gravidité.

5° La thyroïde a sa structure cytologique modifiée : le métabolisme banal est augmenté, fait qui est dû à la quantité plus grande d'hormone thyroïdienne.

6° Dans les parathyroïdes de gestation, le taux de l'hormone est fortement accru avec maximum au 7e mois.

7° Les surrénales subissent des modifications importantes, surtout au niveau de la zone fasciculée. Le taux de l'adrénaline d'après Néri serait 2 fois plus élevé qu'à l'état normal.

8° Dans le pancréas, il se fait une augmentation frappante de taille et de nombre des îlots de Langhérans, par suite de la surcharge fonctionnelle qui lui est imposée.

II. Chez la jument, la gravidité provoque les mêmes modifications hormonales dans le sérum, et accroît son pouvoir anti-toxique et anti-infectieux.

1° La folliculine est accrue dans des proportions si importantes dans le sang, qu'elle passe dans les urines où Zondeck en 1931 l'a décelée : le taux commence à s'élever

à partir du 3e mois pour atteindre son maximum vers le 6e : on a alors, près de 1.000 U. S. d'hormone par litre de sang.

2° Les hormones gonadotropes apparaissent très rapidement (à partir du 35e jour de la gestation) : elles atteignent leur maximum au 2e mois; on trouve alors près de 100.000 U. S. par litre de sang. Ce taux reste constant jusqu'au 110e jour environ, puis baisse très rapidement. Les hormones gonadotropes de la jument agissent du point de vue biologique comme des hormones préhypophysaires, car elles contiennent surtout du principe A, principe de maturation folliculaire.

3° On décèle de grandes quantités d'hormone parathyroïdienne entre le 6e mois et la fin de la gravidité avec maximum au 10e mois.

4° Les autres hormones (thyroïdienne, surrénalienne) sont accrues dans des quantités notables.

5° Comme les principales hormones (folliculine, hormones gonadotropes, hormone parathyroïdienne), apparaissent à des époques différentes chez la jument gravide, on pratique 3 saignées pour l'obtention du sérum : on les mélange ensuite, on a ainsi une préparation hyperhormonale.

III. Lorsque pour une cause quelconque, l'accouchement se produit avant terme, le nouveau-né est privé trop précocement de toutes les hormones circulant dans le sang maternel, hormones qui sont utiles à son développement. Nous avons donné aux prématurés du sérum de jument gravide qui contient des hormones identiques aux hormones maternelles, pratiquant ainsi une thérapeutique de substitution. Chaque fois, nous avons constaté une amélioration de l'état général, une augmentation de poids, une élévation de la température. Le sérum de jument gravide peut être aussi appliqué avec succès aux enfants nés à terme et aux jumeaux dont le poids de naissance se trouverait être inférieur à la normale.

SERMENT

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Le Doyen,
Pierre MAURIAC

Vu, bon à imprimer :
Le Président.
J. ANDÉBODIAS

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 15 décembre 1936.
Le Recteur de l'Académie,
A. TERRACHER.

Nous ne saurions terminer cette thèse, sans remercier ceux qui ont participé à son élaboration : le Dr Hirtz, qui nous donna d'utiles conseils dans toutes les questions concernant l'Endocrinologie; le Dr Clarac, de Bordeaux, le Dr Harmand, de Cognac, qui nous communiquèrent quelques observations; et enfin le Dr Roussel, de Paris, qui nous fournit tout le sérum nécessaire à notre expérimentation.

BIBLIOGRAPHIE

Anselmino et **Hoffmann**. — « Hormone thyroidienne dans le sérum de femme enceinte » (*Archives fur Gynäkologie*, t. CXLV, fasc. 1, mars 1931).

Allen (E.). — *Sex and internal secretion*, 1932, Williams and Wilkins C°, Baltimore.

Ascheim. — « Tests de grossesse » (*J. A. M. A.*, t. CIV, p. 1325, 13 avril 1935).

Aron (M.). — *Annales de thérapie biologique*, 15 mai 1933.

— *Archives d'anatomie, d'histologie et d'embryologie*, 1932-1933, t. XV, p. 237.

Barbaro. — « Transfusion du sang, chez le nouveau-né » (*Gyn., Obst.*, 1925, t. XI, p. 119).

Bar. — « Les anticorps placentaires dans le sang de la femme gravide » (*Arch. mens. d'Obst. et Gyn.*, n° 3, mars 1912, p. 264-275).

Bec. — « Quelques réflexions sur l'état de gravidité et les conséquences thérapeutiques qui peuvent en résulter » (*Cahiers de pratique médico-chirurgicale*, 15 janvier 1929, p. 44).

— « De l'emploi thérapeutique du sérum de jument pleine » (*Cahiers de pratique médico-chirurgicale*, avril-mai 1929, p. 45).

— « A propos du sérum de jument pleine » (*Cahiers de prat. médico-chirurgicale*, 15 juin 1929, p. 63).

— « De la résistance à l'infection par l'emploi du sérum en état de gestation » (*Cahiers de prat. medico-chirurgicale*, novembre-décembre 1931, p. 380).

— « Indications thérapeutiques du sérum de jument gravide » (*Cahiers de prat. médico-chirurgicale*, janvier-février 1935, p. 32).

Bourg et **Legrand**. — « Étude comparative de la teneur en gravidine du placenta et des humeurs maternelles et ovulaires au cours de l'accouchement normal et pathologique » (*Brux. Méd.*, 29 mars 1936, p. 843).

Brindeau et **Hinglais**. — « Hormones du lobe antérieur de l'hypophyse dans le sérum des femmes pendant la grossesse » (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, p. 111, 988).

Brindeau (A.), **Hinglais** (H.) et **Hinglais** (M.). — « Contribution à l'étude quantitative des hormones pré-hypophysaires à action génitale dans les humeurs de la femme enceinte » (*Presse Médicale*, 3 mai 1933).

Brouha (L.) et **Collin** (R.). — *Equilibre hormonal et gravidité* (Rapport à la neuvième réunion de l'Association des Physiologistes, Paris, 4-5 juin 1935).

Brouha (A.). — *Archives de Biologie*, 1934, p. 571, 45.

Brouha (L.). — *La fonction sexuelle de l'hypophyse*, Liège, 1930.

Catchpole et **Lyons**. — *American Journ. Anat.*, t. LV, p. 167, 1934.

Cole, **Guilbert** et **Coss**. — « Further considerations of the properties of the gonad stimulating principle of mare serum » (*Amer. Journ. Physiol.*, t. CII, p. 227, 1932).

Cole et **Hart**. — « Sex hormones in the blood serum of mare » (*Amer. Journ. Physiol.*, t. XCIV, p. 597, 1930).

— « Concerning gonadotropic substance in mare serum » (*Proc. Soc. Exp. Biol. A. med.*, t. XXXII, p. 370, 1934).

Cole, **Howell** et **Hart**. — *Amer. Record*, t. XLIX, p. 199, 1931.

Collips, **Selye**, **Thomson**. — *Wirchows Arch. Path. Anat.*, t. CCXC, p. 23, 1934.

Collin (R.). — *L'hypophyse, travaux originaux et études*, Nancy, G. Thomas, 1933.

Courrier (R.). — Rapport, séance plénière Société Biologie, mai 1931.

— *Algérie Médicale*, février 1935.

Crouzel (Franck-Robert). — *La transfusion du sang chez le nouveau-né. Ses indications. Ses résultats*, thèse Bordeaux, 1927.

Debray (J.). — « La transfusion du sang chez le nourrisson » (*Le Nourrisson*, n° 3, mai 1925).

Desclin (L.). — *Archives de Biologie*, 1934, p. 1.

Desclin (L.) et **Brouha** (L.). — *Archives de Biologie*, 1931, p. 167.

Deeckmann (W. J.) et **Wegner**. — « The blood in normal pregnancy » (*Archives of internal medecine*, Chicago, 51, 52, 53, february, march, april 1934).

Erlich (Marthe). — « Essai de traitement des nouveau-nés par le sang humain appliqué par voie buccale » (*Revue française de pédiatrie*, t. X, n° 5, 1934).

Engle (Earl). — « The effect of intravenous administration of the pregnancy urine factor on the ovaries of rhesus monkeys » (*Amer. Journ. physiol.*, p. 528, t. CVIII, 1934.)

Evans, **Gustus** et **Simpson**. — « Concentration of the gonadotropic hormone in pregnant mare's serum » (*The Journal of Experimental medecine*, t. LVIII, p. 569, 1933).

Evans, **Meyer** et **Simpson**. — *Memoire of the Univ. of California*, t. XI, 1933.

Evans et **Simpson**. — « A comparison of the ovarian changes produced in immature animals by implants of hypophyseal tissue and hormone from the urine of pregnant wormen » *Amer. Journ. Phusiol.*, t. XXCIX, p. 381, 1929).

Fevold et **Hisaw**. — « Interactions of Gonad stimulating hormones in ovarian developpement » (*Amer. Journ. Physiol.*, t. CIX, p. 655, 1934).

Fieux et **Mauriac**. — « La possibilité d'une toxémie villeuse et d'un séro-diagnostic de la grossesse, dans les premiers mois de la grossesse » (*Annales de Gynécologie*, février 1910).

Fieux (G.). — *La sérothérapie appliquée au traitement des vomissements graves de la gestation* (Communication a la Soc. obstétricale de France, octobre 1932).

Fluchmann (G. P.). — « Présence dans le sang pendant la grossesse d'une hormone pituitaire antérieure » (*The Journal of the Americain Medical Association*, 25 mai 1929).

Garcia et **Trivou**. — *Revista Sud-America* (Buenos-Ayres), 15 novembre 1928, p. 763-775.

Goss et **Cole**. — « Les hormones sexuelles dans le sérum de jument » (*Endocrinology*, 1931, t. XV, p. 214, 1931).

Glud, **Pedersen**, **Ejergaard** et **Portman**. — *Endocrinology*, t. XIII, p. 21, 1933.

Gueniot et **Seguy**. — « Essais de transfusion du sang chez les prématurés débiles » (*Gyn. et Obst.*, t. XI, n° 2, février 1925, p. 111). « Essai de transfusion de sang chez les prématurés débiles » (*Bull. Soc. Obst. et Gynéc.*, n° 9, 10 novembre 1924, p. 721).

Gueniot (Paul). — « Valeur de la transfusion du sang chez le nouveau-né, particulièrement chez les prématurés débiles, issus de souche tuberculeuse » (*Bull. de l'Acad. de Médecine*, séance du 2 mars 1926, p. 206).

— Société d'Obst. et Gyn., 9 mars 1925.

Hamburger (Ch.). — *Gonadotropic hormones forme the hypophysis and chorionic tissus*, Kopenhagen, 1933.

— *Endokrin.*, t. XIII, p. 305, 1934.

— « Recherches récentes sur les hormones gonadotropes chez la jument gravide » (*Endokrinologie*, t. XVII, p. 8, 1936.)

Hisaw, **Fevold** et **Leonard**. — *Proc. soc. of exp. biol. A. med.*, t. XXIX, p. 264, 1931.

Hoffmann. — « Hormone parathyroïdienne dans le sang de femme enceinte » (*Archiv. f. Gynako.*, 153, 181, 1933; C (1933), II, 404).

Hennequin. — *Revue Médicale de l'Est*, 1934, n° 20, 22.

Hinglais (M. et H.). — *Encyclopédie médicale française*, 1934 : « Diagnostic de la grossesse ».

Jeanneney (G.) et **Hirtz** (J.). — *Formulaire endocrinologique du praticien*, Doin et Cie, 1936.

Kelh (R.). — Thèse Alger, 1934.

Klein (M.). — *Le corps jaune de grossesse*, Strasbourg, 1934.

Konsuloff. — « Hormone mélanophore dans l'urine de grossesse », *Klin. Wochschr.*, n° 13, 1934).

Le Henaff (J.). — *Contribution relative à l'étude de certaines modifications humorales et chimiques du sérum de femme enceinte*, thèse Montpellier, 1929.

Loeser (Alfred). — « La peau, porteur d'hormones pendant la grossesse » (*Zent. f r Gyn.*, t. LVI, n° 19, 7 mai 1933).

Magnusson. — *Skandinav Veterinärtidskrift.*, 1934, p. 141.

Mareondes (A. V.). — « Action thérapeutique du sérum hormo-gravidique » (*Annals Paulestas de Med. e Cir.*, an IX, 1918, p. 101).

Maurer. — « Teneur en iode du sang et ses modifications pendant la menstruation et la gestation » (*Archiv. für Gynäkologie*, t. CXXX, fasc. 1, 27 avril 1927).

Miller (Douglas) et **Whitaker** (J.). — « Etude du pouvoir bactéricide du sang pendant la grossesse et la puerpéralité et ses relations avec l'apparition de l'infection puerpérale » (*The British Med. Journ.*, n° 3.576, 20 juillet 1929).

Parkes (A. S.). — *The ovarian hormones*, Longman and Green, London, 1931.

Reiss, Puck et **Winter.** — *Endokrinologie*, t. XII, p. 18, 1933.

Rivoire. — *Presse Médicale*, 1934, n^{os} 75 et 96; 1935, n° 9.

— *Annales de thérapie biologique*, 15 janvier 1935.

— *Les acquisitions nouvelles de l'endocrinologie*, Masson, 1935.

Raynaud. — Thèse Alger, 1934.

Schokaert. — « Différences between anterior pituitary sex stimulating hormones and pnegnancy-urine substances as tested in the male mammal and bird » (*Amer. Journ. physiol.*, t. CV, p. 497, 1933).

— *Revue Médicale de Louvain*, 1933, n^{os} 18-19; 1934, n^{os} 6, 12, 13, 15, 17.

Sergent et **Moricard.** — « Tuberculose et grossesse » (*Journal de Médecine et de Chirurgie pratiques*, t. CVI).

Smith (G. et W.). — « Déterminations quantitatives supplémentaires des prolans et de l'oestrine dans la grossesse, avec mention spéciale concernant la toxémie et l'éclampsie tardive » (*Surgery, Gynecology and Obstetrics*, t. LXI, p. 27, july 1935).

Smith (S. et W.). — « Origine placentaire de l'excès de prolan dans les toxémies et éclampsies tardives de la grossesse » (*Surgery, Gynécology and obstétrics*, Chicago, t. LXI, p. 175, août 1935).

Smith, Engle et **Tyndale.** — *Proc. soc. of exp. biol. a. med.*, t. XXXI, p. 743, 1934.

Von Œttingen. — « Essais sur le régime des prématurés » (*Zent. für Gyn.*, 17 août 1929, Broch. 33, p. 2065 à 2068).

Weis (M.). — Thèse Nancy, 1934.

Winkler et **Ehrardt**. — « Transfusion du sang de femmes enceintes » (*Deutsche med. Woschschr.*, t. LXI, p. 127, 1935).

Zondeck (B.). — « La réaction hormonale de la gestation dans l'urine humaine et animale » (*Klinische Wochenschrift*, t. IX, n° 49, 6 décembre 1930).

Bordeaux. — Imprimerie J. Bière, 18, rue du Peugue. — 1936.